Dieser Text dient lediglich zu Informationszwecken und hat keine Rechtswirkung. Die EU-Organe übernehmen keine Haftung für seinen Inhalt. Verbindliche Fassungen der betreffenden Rechtsakte einschließlich ihrer Präambeln sind nur die im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und auf EUR-Lex verfügbaren Texte. Diese amtlichen Texte sind über die Links in diesem Dokument unmittelbar zugänglich

►B

VERORDNUNG (EU) Nr. 283/2013 DER KOMMISSION

vom 1. März 2013

zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln

(Text von Bedeutung für den EWR)

(ABl. L 93 vom 3.4.2013, S. 1)

Geändert durch:

		Amtsblatt		
		Nr.	Seite	Datum
►M1	Verordnung (EU) Nr. 1136/2014 der Kommission vom 24. Oktober 2014	L 307	26	28.10.2014

▼B

VERORDNUNG (EU) Nr. 283/2013 DER KOMMISSION

vom 1. März 2013

zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln

(Text von Bedeutung für den EWR)

Artikel 1

Datenanforderungen für Wirkstoffe

Die Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 sind im Anhang der vorliegenden Verordnung festgelegt.

Artikel 2

Aufhebung

Die Verordnung (EU) Nr. 544/2011 wird aufgehoben.

Verweise auf die aufgehobene Verordnung gelten als Verweise auf die vorliegende Verordnung.

Artikel 3

Übergangsregelungen bezüglich Verfahren für Wirkstoffe

In Bezug auf Wirkstoffe gilt die Verordnung (EU) Nr. 544/2011 weiterhin für

a) Verfahren zur Genehmigung eines Wirkstoffs oder zur Änderung der Genehmigung für einen solchen Stoff nach Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009, für welche die Dossiers gemäß Artikel 8 Absätze 1 und 2 bis zum 31. Dezember 2013 eingereicht werden;

b) Verfahren zur Erneuerung der Genehmigung eines Wirkstoffs nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009, für welche die ergänzenden Unterlagen gemäß Artikel 9 der Verordnung (EU) Nr. 1141/2010 der Kommission [1] bis zum 31. Dezember 2013 eingereicht werden.

Artikel 4

Übergangsregelungen bezüglich Verfahren für Pflanzenschutzmittel

▼M1

(1) Im Falle von Anträgen auf Zulassung gemäß Artikel 28 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009, die Pflanzenschutzmittel betreffen, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, für die die Dossiers gemäß Artikel 3 eingereicht worden sind oder deren Genehmigung nicht gemäß

[1] ABl. L 322 vom 8.12.2010, S. 10.

▼M1

Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 und gemäß der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 844/2012 der Kommission ([1]) erneuert worden ist, gilt die Verordnung (EU) Nr. 544/2011 weiterhin für die Einreichung von Daten zu diesem Wirkstoff bzw. diesen Wirkstoffen.

▼B

(2) Abweichend von Absatz 1 können sich die Antragsteller ab dem 1. Januar 2014 auch für die Datenanforderungen gemäß dem Anhang der vorliegenden Verordnung entscheiden. Diese Entscheidung ist bei Einreichung des Antrags schriftlich festzuhalten und kann anschließend nicht mehr geändert werden.

Artikel 5

Inkrafttreten und Geltungsbeginn

(1) Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

(2) Für Verfahren zur Erneuerung der Genehmigung von Wirkstoffen, deren Genehmigung am 1. Januar 2016 oder später ausläuft, gilt diese Verordnung ab ihrem Inkrafttreten.

Für alle anderen Verfahren gilt sie ab dem 1. Januar 2014.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

([1]) Durchführungsverordnung (EU) Nr. 844/2012 der Kommission vom 18. September 2012 zur Festlegung der notwendigen Bestimmungen für das Erneuerungsverfahren für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln (ABl. L 252 vom 19.9.2012, S. 26).

▼B

ANHANG

EINLEITUNG

Vorzulegende Informationen, ihre Gewinnung und ihre Darstellung

1. Die vorgelegten Informationen müssen folgende Anforderungen erfüllen:

1.1. Die Informationen müssen für die Beurteilung der vorhersehbaren unmittelbaren oder langfristigen Risiken ausreichen, die der Wirkstoff für Menschen (einschließlich besonders gefährdeter Gruppen), Tiere und die Umwelt mit sich bringen kann, und zumindest die Daten und Ergebnisse der Versuche und Studien enthalten, auf die dieser Anhang Bezug nimmt.

1.2. Sämtliche Informationen über möglicherweise schädliche Auswirkungen des Wirkstoffs, seiner Metaboliten und Verunreinigungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder auf das Grundwasser müssen enthalten sein.

1.3. Sämtliche Informationen über möglicherweise unannehmbare Auswirkungen des Wirkstoffs, seiner Metaboliten und Verunreinigungen auf die Umwelt, auf Pflanzen und auf Pflanzenerzeugnisse müssen enthalten sein.

1.4. Die Informationen müssen alle relevanten Daten aus der einem Peer-Review unterzogenen, offen zugänglichen wissenschaftlichen Literatur zu dem Wirkstoff, seinen Metaboliten und Abbau- und Reaktionsprodukten sowie den Pflanzenschutzmitteln, die den Wirkstoff enthalten, umfassen und außerdem die Nebenwirkungen auf die Gesundheit, die Umwelt und Nichtzielarten beschreiben. Eine Zusammenfassung dieser Daten ist vorzulegen.

1.5. Die Informationen müssen einen vollständigen, objektiven Bericht über die durchgeführten Versuche und Studien sowie deren vollständige Beschreibung umfassen. Solche Informationen sind nicht erforderlich, wenn eine der nachstehenden Bedingungen erfüllt ist:

a) sie sind aufgrund der Art des Mittels oder seiner vorgesehenen Anwendungen entbehrlich oder aus wissenschaftlicher Sicht nicht notwendig;

b) sie können aus technischen Gründen nicht übermittelt werden.

In solchen Fällen ist eine Begründung vorzulegen.

1.6. Die gleichzeitige Verwendung des Wirkstoffs als Biozid oder in der Veterinärmedizin ist mitzuteilen.

Wenn der Antragsteller für den Wirkstoff zur Verwendung im Pflanzenschutzmittel identisch ist mit dem Antragsteller für den Wirkstoff zur Verwendung als Biozid oder in einem Tierarzneimittel, so ist eine Zusammenfassung aller relevanten Daten vorzulegen, die für die Zulassung des Biozids oder des Tierarzneimittels eingereicht wurden. Diese Zusammenfassung muss toxikologische Referenzwerte und Vorschläge für Rückstandshöchstgehalte umfassen, wobei eine mögliche kumulative Exposition infolge einer unterschiedlichen Verwendung desselben Wirkstoffs auf Grundlage der von den zuständigen europäischen Behörden anerkannten wissenschaftlichen Methoden zu berücksichtigen ist. Enthalten sein muss außerdem eine Zusammenfassung der Daten bezüglich Rückständen und Toxikologie sowie der Informationen zur Anwendung des Mittels.

Wenn der Antragsteller für den Wirkstoff zur Verwendung im Pflanzenschutzmittel nicht identisch ist mit dem Antragsteller für den Wirkstoff zur Verwendung als Biozid oder in einem Tierarzneimittel, so ist eine Zusammenfassung aller verfügbaren Daten vorzulegen.

▼B

1.7. Gegebenenfalls hat die Informationsgewinnung anhand der Prüfmethoden in der Liste zu erfolgen, auf die in Nummer 6 verwiesen wird. In Ermangelung geeigneter Prüfrichtlinien, die auf internationaler oder nationaler Ebene validiert wurden, sind Prüfrichtlinien anzuwenden, die von der zuständigen europäischen Behörde anerkannt wurden. Jegliche Abweichung ist zu beschreiben und zu begründen.

1.8. Die Informationen müssen eine vollständige Beschreibung der angewandten Prüfmethoden umfassen.

1.9. Die Informationen müssen eine Liste der Endpunkte für den Wirkstoff enthalten.

1.10. Soweit relevant hat die Informationsgewinnung gemäß der Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates [1] zu erfolgen.

1.11. Die Informationen über den Wirkstoff, zusammen mit den Informationen über ein oder mehrere Pflanzenschutzmittel, die den Wirkstoff enthalten, und gegebenenfalls zusammen mit den Informationen über Safener, Synergisten und sonstige Bestandteile des Pflanzenschutzmittels müssen ausreichen, um Folgendes zu ermöglichen:

a) Bewertung der Risiken für den Menschen im Zusammenhang mit der Handhabung und der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln, die den Wirkstoff enthalten;

b) Bewertung der Risiken für die Gesundheit von Mensch und Tier, verursacht durch Rückstände des Wirkstoffs und seiner Metaboliten, Verunreinigungen sowie Abbau- und Reaktionsprodukte im Wasser, in der Luft, in Lebensmitteln und in Futtermitteln;

c) Prognose zu Verteilung, Verbleib und Verhalten des Wirkstoffs und seiner Metaboliten sowie Abbau- und Reaktionsprodukte in der Umwelt, soweit diese von toxikologischer oder umweltrelevanter Bedeutung sind, sowie Prognose zu den entsprechenden Zeitabläufen;

d) Bewertung der Auswirkungen, einschließlich Verhaltensauswirkungen, auf nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten (Flora und Fauna), bei denen eine Exposition gegenüber dem Wirkstoff, seinen Metaboliten sowie Abbau- und Reaktionsprodukten wahrscheinlich ist, soweit diese von toxikologischer oder umweltrelevanter Bedeutung sind. Die Auswirkungen können infolge einer einmaligen, andauernden oder wiederholten Exposition eintreten und unmittelbar oder mittelbar, reversibel oder irreversibel sein;

e) Beurteilung der Auswirkungen auf die Biodiversität und das Ökosystem;

f) Ermittlung der nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten und Populationen, die aufgrund möglicher Exposition gefährdet sind;

g) Beurteilung der Kurz- und Langzeitrisiken für nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten, Populationen, Gemeinschaften bzw. Prozesse;

[1] ABl. L 276 vom 20.10.2010, S. 33.

▼B

h) Einstufung des Wirkstoffs in Gefahrenklassen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates ([1]);

i) Festlegung der Piktogramme, Signalwörter und einschlägigen Gefahren- und Sicherheitshinweise zum Schutz von Mensch, Nichtzielarten und Umwelt, die zu Kennzeichnungszwecken zu verwenden sind;

j) falls erforderlich, Festlegung einer annehmbaren täglichen Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake, ADI) für den Menschen;

k) Festlegung einer annehmbaren Anwenderexposition (Acceptable Operator Exposure Level, AOEL);

l) falls erforderlich, Festlegung einer akuten Referenzdosis (Acute Reference Dose, ARfD) für den Menschen;

m) Festlegung geeigneter Erste-Hilfe-Maßnahmen sowie diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, die im Fall einer Vergiftung von Menschen zu ergreifen sind;

n) falls relevant, Bestimmung der Isomerenzusammensetzung und der möglichen metabolischen Umwandlung der Isomere;

o) Festlegung von Rückstandsdefinitionen, die sich für die Risikobewertung eignen;

p) Festlegung von Rückstandsdefinitionen, die sich für Monitoring- und Durchsetzungszwecke eignen;

q) Risikobewertung der Verbraucherexposition sowie, falls erforderlich, kumulative Risikobewertung der Exposition gegenüber mehr als einem Wirkstoff;

r) Einschätzung der Exposition von Anwendern, Arbeitern, Anwohnern und Umstehenden sowie, falls erforderlich, der kumulativen Exposition gegenüber mehr als einem Wirkstoff;

s) Festlegung von Rückstandshöchstgehalten und Konzentrations-/Verdünnungsfaktoren gemäß der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates ([2]);

t) Beurteilung von Art und Ausmaß der Risiken für Mensch und Tier (normalerweise vom Menschen gefütterte und gehaltene oder zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tierarten) sowie für andere nicht zu den Zielarten gehörende Wirbeltierarten;

u) Festlegung von Maßnahmen, die zur Minimierung der Umweltkontaminierung und der Auswirkungen auf Nichtzielarten erforderlich sind;

([1]) ABl. L 353 vom 31.12.2008, S. 1.
([2]) ABl. L 70 vom 16.3.2005, S. 1.

▼B

v) Entscheidung, ob der Wirkstoff als persistenter organischer Schadstoff (POP), als persistenter, bioakkumulierbarer und toxischer Stoff (PBT) oder als sehr persistenter und sehr bioakkumulierbarer Stoff (vPvB) nach den Kriterien von Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 einzustufen ist;

w) Entscheidung, ob der Wirkstoff als Substitutionskandidat nach den Kriterien von Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 einzustufen ist;

x) Entscheidung, ob der Wirkstoff als Wirkstoff mit geringem Risiko nach den Kriterien von Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 einzustufen ist;

y) Entscheidung, ob der Wirkstoff genehmigt werden soll;

z) Festlegung von Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich einer Genehmigung.

1.12. Gegebenenfalls sind bei der Versuchsplanung und Datenanalyse geeignete statistische Methoden anzuwenden.

1.13. Expositionsberechnungen müssen, soweit verfügbar, auf von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (im Folgenden „die Behörde“) anerkannten wissenschaftlichen Methoden basieren. Falls zusätzliche Methoden angewandt werden, ist dies zu begründen.

1.14. Zu jedem Abschnitt der Datenanforderungen muss eine Zusammenfassung sämtlicher Daten und Informationen sowie der durchgeführten Bewertungen vorgelegt werden. Dazu gehört auch eine detaillierte, kritische Bewertung gemäß Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009.

2. Bei den in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen bezüglich der vorzulegenden Daten handelt es sich um Mindestanforderungen. Unter bestimmten Umständen, das heißt bei speziellen Szenarien, also anderen Anwendungsmustern als denen, die im Hinblick auf die Genehmigung berücksichtigt wurden, können auf nationaler Ebene zusätzliche Anforderungen nötig sein. Bei der Entwicklung von Versuchen und deren Anerkennung durch die zuständigen Behörden ist den umweltspezifischen, klimatischen und agronomischen Bedingungen größte Aufmerksamkeit zu widmen.

3. **Gute Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP)**

3.1. Versuche und Analysen, die der Gewinnung von Daten über Eigenschaften oder die Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt dienen, sind nach den Grundsätzen durchzuführen, die in der Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([1]) festgelegt sind.

3.2. Abweichend von Nummer 3.1 gilt:

3.2.1. Im Fall von Wirkstoffen, die aus Mikroorganismen oder Viren bestehen, dürfen Versuche und Analysen, die zur Gewinnung von Daten über die Eigenschaften und Unbedenklichkeit der Wirkstoffe unter anderen Gesichtspunkten als der menschlichen Gesundheit von amtlichen oder amtlich anerkannten Versuchseinrichtungen oder -organisationen durchgeführt werden, die mindestens den Anforderungen gemäß

([1]) ABl. L 50 vom 20.2.2004, S. 44.

▼B

den Nummern 3.2 und 3.3 der Einleitung des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 der Kommission ([1]) genügen.

3.2.2. Für Versuche und Analysen zur Gewinnung von Daten über Kleinkulturen gemäß Teil A Nummern 6.3 und 6.5.2 gilt:

— Der Feldanteil darf von amtlichen oder amtlich anerkannten Versuchseinrichtungen oder -organisationen durchgeführt worden sein, die mindestens den Anforderungen gemäß den Nummern 3.2 und 3.3 der Einleitung des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 genügen.

— Der analytische Teil muss, sofern er nicht nach den GLP-Anforderungen erfolgt, von Labors durchgeführt werden, die für die betreffende Methode gemäß dem europäischen Standard EN ISO/IEC 17025 „Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien“ akkreditiert sind.

3.2.3. Vor Geltungsbeginn dieser Verordnung durchgeführte Untersuchungen können, auch wenn sie den GLP-Anforderungen oder den derzeitigen Prüfmethoden nicht vollständig entsprechen, in die Bewertung aufgenommen werden, sofern sie von den zuständigen Behörden als wissenschaftlich gesichert anerkannt sind; hierdurch entfällt die Notwendigkeit einer erneuten Durchführung von Tierversuchen, speziell bei Untersuchungen zur Kanzerogenität und zur Reproduktionstoxizität. Diese Ausnahmeregelung gilt für Untersuchungen bei allen Wirbeltierarten.

4. **Versuchsmaterial**

4.1. Eine genaue Beschreibung (Spezifikation) des verwendeten Materials ist vorzulegen. Werden Versuche mit dem Wirkstoff durchgeführt, so muss das verwendete Material der Spezifikation entsprechen, die zur Herstellung der zuzulassenden Pflanzenschutzmittel verwendet wird, außer wenn radioaktiv markiertes Material oder der gereinigte Wirkstoff verwendet wird.

4.2. Untersuchungen unter Verwendung eines im Labor oder in einer Pilotanlage hergestellten Wirkstoffs müssen mit dem technischen Wirkstoff wiederholt werden, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass das für die Zwecke der toxikologischen Prüfung, der ökotoxikologischen Prüfung, der Umweltprüfung und der Rückstandsprüfung sowie für die entsprechenden Bewertungen verwendete Versuchsmaterial im Wesentlichen das gleiche ist. In Zweifelsfällen sind Brückenstudien vorzulegen, die als Grundlage für die Entscheidung dienen, ob die Untersuchungen wiederholt werden müssen.

4.3. Werden Untersuchungen mit einem Wirkstoff durchgeführt, der einen anderen Reinheitsgrad oder andere Verunreinigungen oder andere Verunreinigungsgrade aufweist als in der technischen Spezifikation angegeben, oder handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein Gemisch aus verschiedenen Bestandteilen, so ist die Signifikanz der Unterschiede entweder anhand von Daten oder einer wissenschaftlichen Begründung zu analysieren. In Zweifelsfällen sind geeignete Studien mit dem für den gewerbsmäßigen Gebrauch hergestellten Wirkstoff vorzulegen, die als Grundlage für eine Entscheidung dienen.

4.4. Bei Untersuchungen, in denen die Wirkstoffanwendung über einen Zeitraum erfolgt (zum Beispiel Untersuchungen mit wiederholter Gabe), ist eine einzelne Wirkstoffpartie zu verwenden, sofern die Wirkstoffstabilität dies erlaubt. Setzt eine Untersuchung unterschiedliche Dosierungen voraus, so ist das Verhältnis zwischen Dosis und schädlicher Wirkung anzugeben.

([1]) Siehe Seite 85 dieses Amtsblatts.

▼B

4.5. Müssen Versuche mit dem gereinigten Wirkstoff (≥ 980 g/kg) einer bestimmten Spezifikation durchgeführt werden, so ist eine größtmögliche Reinheit dieses Versuchsmaterials unter Nutzung der am besten geeigneten Technologie zu gewährleisten; hierzu sind entsprechende Informationen vorzulegen. In Fällen, in denen der erzielte Reinheitsgrad bei unter 980 g/kg liegt, ist eine Begründung zu liefern. In einer solchen Begründung muss nachgewiesen werden, dass alle technisch machbaren und angemessenen Möglichkeiten zur Herstellung des gereinigten Wirkstoffs ausgeschöpft wurden.

4.6. Wenn radioaktiv markiertes Versuchsmaterial verwendet wird, so erfolgt die Markierung an Positionen (einer oder falls erforderlich mehreren), die die Aufklärung der metabolischen Wege und der Transformationswege sowie die Untersuchung der Verteilung des Wirkstoffs und seiner Metaboliten sowie der Reaktions- und Abbauprodukte ermöglichen.

5. **Versuche an Wirbeltieren**

5.1. Versuche an Wirbeltieren dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn keine anderen validierten Methoden zur Verfügung stehen. Als Alternativen sind unter anderem In-vitro-Methoden und In-silico-Methoden zu prüfen. Des Weiteren sind bei In-vivo-Versuchen verstärkt Reduktions- und Verfeinerungsmethoden anzuwenden, damit die Zahl der Versuchstiere auf ein Minimum begrenzt wird.

5.2. Bei der Entwicklung der Versuchsmethoden sind die Grundsätze, nach denen der Einsatz von Tieren ersetzt, reduziert und verfeinert werden soll, zu berücksichtigen, insbesondere, wenn geeignete validierte Methoden zur Verfügung stehen, mit denen Tierversuche ersetzt, reduziert oder verfeinert werden können.

5.3. Versuche, die die gezielte Verabreichung des Wirkstoffs oder des Pflanzenschutzmittels an Menschen und andere Primaten umfassen, dürfen für die Zwecke der vorliegenden Verordnung nicht durchgeführt werden.

5.4. Aus ethischen Gründen sind die Untersuchungskonzepte eingehend zu prüfen, wobei zu berücksichtigen ist, in welchem Umfang Tierversuche reduziert, verfeinert und ersetzt werden können. So kann beispielsweise durch die Aufnahme zusätzlicher Dosisgruppen oder Zeitpunkte für die Blutentnahme in eine bestimmte Untersuchung die Notwendigkeit einer weiteren Untersuchung entfallen.

6. Zu Informations- und Harmonisierungszwecken wird die Liste der im Zusammenhang mit der Durchführung dieser Verordnung relevanten Prüfmethoden und Leitliniendokumente im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlicht. Diese Liste ist regelmäßig zu aktualisieren.

TEIL A

CHEMISCHE WIRKSTOFFE

INHALTSVERZEICHNIS

ABSCHNITT 1. ***Identität des Wirkstoffs***

1.1. Antragsteller

1.2. Hersteller

1.3. Vorgeschlagener oder von der ISO akzeptierter „Common Name“ und Synonyme

1.4. Chemische Bezeichnung (IUPAC- und CA-Nomenklatur)

1.5. Entwicklungscodenummern des Herstellers

▼B

1.6.	CAS-, EG- und CIPAC-Nummer
1.7.	Summen- und Strukturformel, molare Masse
1.8.	Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffs (Syntheseweg)
1.9.	Angaben zum Reinheitsgrad des Wirkstoffs in g/kg
1.10.	Identität und Gehalt der Additive (zum Beispiel Stabilisatoren) und Verunreinigungen
1.10.1.	Additive
1.10.2.	Signifikante Verunreinigungen
1.10.3.	Relevante Verunreinigungen
1.11.	Analytisches Profil von Chargen
ABSCHNITT 2.	***Physikalische und chemische Eigenschaften des Wirkstoffs***
2.1.	Schmelzpunkt und Siedepunkt
2.2.	Dampfdruck, Flüchtigkeit
2.3.	Erscheinungsform (physikalischer Zustand, Farbe)
2.4.	Spektren (UV/VIS, IR, NMR, MS), molare Extinktion bei relevanten Wellenlängen, optische Reinheit
2.5.	Wasserlöslichkeit
2.6.	Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln
2.7.	Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser
2.8.	Dissoziation in Wasser
2.9.	Entzündbarkeit und Selbsterhitzungsfähigkeit
2.10.	Flammpunkt
2.11.	Explosionsfähigkeit
2.12.	Oberflächenspannung
2.13.	Brandfördernde Eigenschaften
2.14.	Sonstige Untersuchungen
ABSCHNITT 3.	***Weitere Informationen über den Wirkstoff***
3.1.	Anwendung des Wirkstoffs
3.2.	Funktion
3.3.	Auswirkungen auf Schadorganismen
3.4.	Vorgesehener Anwendungsbereich

▼B

3.5.	Zu bekämpfende Schadorganismen und zu schützende oder zu behandelnde Kulturen oder Erzeugnisse
3.6.	Wirkungsweise
3.7.	Informationen über Auftreten oder mögliches Auftreten einer Resistenzentwicklung und entsprechende Vorgehensweisen
3.8.	Maßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen bezüglich Handhabung, Lagerung und Beförderung sowie für den Brandfall
3.9.	Vernichtungs- bzw. Dekontaminierungsverfahren
3.10.	Notfallmaßnahmen bei Unfällen
ABSCHNITT 4.	***Analysemethoden***
Einleitung	
4.1.	Methoden zur Gewinnung von Daten vor der Genehmigung
4.1.1.	Methode zur Analyse des technischen Wirkstoffs
4.1.2.	Methoden für die Risikobewertung
4.2.	Methoden für die Kontrollen nach der Genehmigung und zu Monitoring-Zwecken
ABSCHNITT 5.	***Untersuchungen zu Toxikologie und Metabolismus***
Einleitung	
5.1.	Untersuchungen von Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung bei Säugetieren
5.1.1.	Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nach Exposition auf oralem Weg
5.1.2.	Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nach Exposition über andere Wege
5.2.	Akute Toxizität
5.2.1.	Oral
5.2.2.	Dermal
5.2.3.	Inhalation
5.2.4.	Hautreizung
5.2.5.	Augenreizung
5.2.6.	Hautsensibilisierung
5.2.7.	Fototoxizität
5.3.	Kurzzeittoxizität

▼B

5.3.1.	Orale Untersuchung über 28 Tage
5.3.2.	Orale Untersuchung über 90 Tage
5.3.3.	Andere Wege
5.4.	Gentoxizität
5.4.1.	In-vitro-Untersuchungen
5.4.2.	In-vivo-Untersuchungen an somatischen Zellen
5.4.3.	In-vivo-Untersuchungen an Keimzellen
5.5.	Langzeittoxizität und Kanzerogenität
5.6.	Reproduktionstoxizität
5.6.1.	Untersuchungen über mehrere Generationen
5.6.2.	Untersuchungen auf Entwicklungstoxizität
5.7.	Neurotoxizität
5.7.1.	Untersuchungen auf Neurotoxizität bei Nagetieren
5.7.2.	Untersuchungen auf verzögerte Polyneuropathie
5.8.	Andere toxikologische Untersuchungen
5.8.1.	Toxikologische Untersuchungen an Metaboliten
5.8.2.	Zusätzliche Untersuchungen zum Wirkstoff
5.8.3.	Endokrinschädliche Eigenschaften
5.9.	Medizinische Daten
5.9.1.	Ärztliche Überwachung des Personals in den Herstellungsbetrieben und Monitoring-Untersuchungen
5.9.2.	Am Menschen erhobene Daten
5.9.3.	Direkte Beobachtungen
5.9.4.	Epidemiologische Untersuchungen
5.9.5.	Vergiftungsdiagnose (Bestimmung des Wirkstoffs und der Metaboliten), spezifische Vergiftungssymptome, klinische Versuche
5.9.6.	Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, Antidote, ärztliche Behandlung
5.9.7.	Zu erwartende Vergiftungserscheinungen
ABSCHNITT 6.	***Rückstände in oder auf behandelten Erzeugnissen, Lebensmitteln und Futtermitteln***
6.1.	Lagerstabilität von Rückständen
6.2.	Metabolismus, Verteilung und Berechnung von Rückständen
6.2.1.	Pflanzen
6.2.2.	Geflügel

▼B

6.2.3.	Laktierende Wiederkäuer
6.2.4.	Schweine
6.2.5.	Fische
6.3.	Untersuchung zur Höhe der Rückstandsgehalte in Pflanzen
6.4.	Fütterungsversuche
6.4.1.	Geflügel
6.4.2.	Wiederkäuer
6.4.3.	Schweine
6.4.4.	Fische
6.5.	Auswirkungen der Verarbeitung
6.5.1.	Art des Rückstands
6.5.2.	Verteilung des Rückstands zwischen ungenießbarer Schale und Fruchtfleisch
6.5.3.	Höhe der Rückstandsgehalte in verarbeiteten Erzeugnissen
6.6.	Rückstände in Folgekulturen
6.6.1.	Metabolismus in Folgekulturen
6.6.2.	Höhe der Rückstandsgehalte in Folgekulturen
6.7.	Vorgeschlagene Rückstandsdefinitionen und Rückstandshöchstgehalte
6.7.1.	Vorgeschlagene Rückstandsdefinitionen
6.7.2.	Vorgeschlagene Rückstandshöchstgehalte (RHG) und Begründung der Annehmbarkeit der vorgeschlagenen Gehalte
6.7.3.	Vorgeschlagene Rückstandshöchstgehalte (RHG) und Begründung der Annehmbarkeit der vorgeschlagenen Gehalte für eingeführte Erzeugnisse (Einfuhrtoleranz)
6.8.	Vorgeschlagene Sicherheitsintervalle
6.9.	Abschätzung der möglichen und der tatsächlichen Exposition über die Nahrung und andere Quellen
6.10.	Sonstige Untersuchungen
6.10.1.	Rückstandsgehalt in Pollen und Bienenerzeugnissen
ABSCHNITT 7.	***Verbleib und Verhalten in der Umwelt***
7.1.	Verbleib und Verhalten im Boden
7.1.1.	Abbauweg im Boden
7.1.1.1.	Aerober Abbau
7.1.1.2.	Anaerober Abbau
7.1.1.3.	Bodenfotolyse

▼B

7.1.2.	Abbaugeschwindigkeit im Boden
7.1.2.1.	Laboruntersuchungen
7.1.2.1.1.	Aerober Abbau des Wirkstoffs
7.1.2.1.2.	Aerober Abbau der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte
7.1.2.1.3.	Anaerober Abbau des Wirkstoffs
7.1.2.1.4.	Anaerober Abbau der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte
7.1.2.2.	Felduntersuchungen
7.1.2.2.1.	Untersuchungen zur Dissipation im Boden
7.1.2.2.2.	Untersuchungen zur Akkumulation im Boden
7.1.3.	Adsorption und Desorption im Boden
7.1.3.1.	Adsorption und Desorption
7.1.3.1.1.	Adsorption und Desorption des Wirkstoffs
7.1.3.1.2.	Adsorption und Desorption der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte
7.1.3.2.	Zeitabhängige Sorption
7.1.4.	Mobilität im Boden
7.1.4.1.	Säulenversuche zur Versickerung
7.1.4.1.1.	Säulenversuche zur Versickerung des Wirkstoffs
7.1.4.1.2.	Säulenversuche zur Versickerung der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte
7.1.4.2.	Lysimeterversuche
7.1.4.3.	Freilandversuche zur Versickerung
7.2.	Verbleib und Verhalten in Wasser und im Sediment
7.2.1.	Abbauweg und -geschwindigkeit in aquatischen Systemen (chemischer und fotochemischer Abbau)
7.2.1.1.	Hydrolytischer Abbau
7.2.1.2.	Direkter fotochemischer Abbau
7.2.1.3.	Indirekter fotochemischer Abbau
7.2.2.	Abbauweg und -geschwindigkeit beim biologischen Abbau in aquatischen Systemen
7.2.2.1.	„Leichte biologische Abbaubarkeit“
7.2.2.2.	Aerobe Mineralisierung im Oberflächenwasser
7.2.2.3.	Wasser-Sediment-Untersuchung

▼B

7.2.2.4.	Wasser-Sediment-Untersuchung unter Lichteinwirkung
7.2.3.	Abbau in der gesättigten Zone
7.3.	Verbleib und Verhalten in der Luft
7.3.1.	Abbauweg und -geschwindigkeit in der Luft
7.3.2.	Atmosphärischer Transport
7.3.3.	Lokale und globale Auswirkungen
7.4.	Rückstandsdefinition
7.4.1.	Rückstandsdefinition für die Risikobewertung
7.4.2.	Rückstandsdefinition für das Monitoring
7.5.	Monitoring-Daten
ABSCHNITT 8.	***Ökotoxikologische Untersuchungen***
Einleitung	
8.1.	Auswirkungen auf Vögel und andere Landwirbeltiere
8.1.1.	Auswirkungen auf Vögel
8.1.1.1.	Akute orale Toxizität bei Vögeln
8.1.1.2.	Kurzzeittoxizität bei Vögeln bei Aufnahme mit dem Futter
8.1.1.3.	Subchronische und Reproduktionstoxizität bei Vögeln
8.1.2.	Auswirkungen auf Landwirbeltiere, ausgenommen Vögel
8.1.2.1.	Akute orale Toxizität bei Säugetieren
8.1.2.2.	Langzeit- und Reproduktionstoxizität bei Säugetieren
8.1.3.	Biokonzentration des Wirkstoffs bei Beutetieren von Vögeln und Säugetieren
8.1.4.	Auswirkungen auf wildlebende Landwirbeltiere (Vögel, Säugetiere, Reptilien und Amphibien)
8.1.5.	Endokrinschädliche Eigenschaften
8.2.	Auswirkungen auf Wasserorganismen
8.2.1.	Akute Toxizität bei Fischen
8.2.2.	Langzeittoxizität und chronische Toxizität bei Fischen
8.2.2.1.	Toxizitätsuntersuchung bei Jungstadien von Fischen
8.2.2.2.	Untersuchung über den gesamten Lebenszyklus bei Fischen
8.2.2.3.	Biokonzentration bei Fischen
8.2.3.	Endokrinschädliche Eigenschaften

▼B

8.2.4.	Akute Toxizität bei wirbellosen Wasserlebewesen
8.2.4.1.	Akute Toxizität bei *Daphnia magna*
8.2.4.2.	Akute Toxizität bei einer weiteren Art wirbelloser Wasserlebewesen
8.2.5.	Langzeittoxizität und chronische Toxizität bei wirbellosen Wasserlebewesen
8.2.5.1.	Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei *Daphnia magna*
8.2.5.2.	Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei einer weiteren Art wirbelloser Wasserlebewesen
8.2.5.3.	Entwicklung und Schlupf bei *Chironomus riparius*
8.2.5.4.	Sedimentorganismen
8.2.6.	Auswirkungen auf das Algenwachstum
8.2.6.1.	Auswirkungen auf das Wachstum von Grünalgen
8.2.6.2.	Auswirkungen auf das Wachstum einer weiteren Algenart
8.2.7.	Auswirkungen auf Wassermakrophyten
8.2.8.	Weitere Untersuchungen bei Wasserorganismen
8.3.	Auswirkungen auf Arthropoden
8.3.1.	Auswirkungen auf Bienen
8.3.1.1.	Akute Toxizität bei Bienen
8.3.1.1.1.	Akute orale Toxizität
8.3.1.1.2.	Akute Kontakttoxizität
8.3.1.2.	Chronische Toxizität bei Bienen
8.3.1.3.	Auswirkungen auf die Entwicklung von Honigbienen und andere Lebensstadien von Honigbienen
8.3.1.4.	Subletale Auswirkungen
8.3.2.	Auswirkungen auf Nichtziel-Arthropoden, ausgenommen Bienen
8.3.2.1.	Auswirkungen auf *Aphidius rhopalosiphi*
8.3.2.2.	Auswirkungen auf *Typhlodromus pyri*
8.4.	Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörende Bodenmeso- und -makrofauna
8.4.1.	Regenwürmer — subletale Auswirkungen
8.4.2.	Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörende Bodenmeso- und -makrofauna, ausgenommen Regenwürmer
8.4.2.1.	Versuche auf Artenebene

▼B

8.5. Auswirkungen auf die Stickstoffumwandlung im Boden

8.6. Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende höhere Landpflanzen

8.6.1. Zusammenfassung der Screening-Daten

8.6.2. Versuche mit Nichtziel-Pflanzen

8.7. Auswirkungen auf andere Landorganismen (Flora und Fauna)

8.8. Auswirkungen auf die biologische Abwasserklärung

8.9. Monitoring-Daten

ABSCHNITT 9. ***Daten aus der Literatur***

ABSCHNITT 10. ***Einstufung und Kennzeichnung***

ABSCHNITT 1

Identität des Wirkstoffs

Die vorgelegten Informationen müssen ausreichen, um die genaue Identifizierung jedes Wirkstoffs und seine Definition hinsichtlich Spezifikation und Art zu ermöglichen.

1.1. **Antragsteller**

Anzugeben sind Name und Anschrift des Antragstellers sowie Name, Stellung, E-Mail-Adresse, Telefon- und Telefaxnummer einer Kontaktperson.

1.2. **Hersteller**

Anzugeben sind Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs sowie Name und Anschrift jedes Herstellungsbetriebs, in dem der Wirkstoff hergestellt wird. Zudem ist eine Kontaktperson (Name, Telefonnummer, E-Mail-Adresse und Telefaxnummer) anzugeben. Ändert sich nach Genehmigung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe der Betriebsstandort oder die Anzahl der Hersteller, so müssen die erforderlichen Informationen der Kommission, der Behörde und den Mitgliedstaaten erneut mitgeteilt werden.

1.3. **Vorgeschlagener oder von der ISO akzeptierter „Common Name“ und Synonyme**

Der ISO-„Common Name“ oder der vorgeschlagene ISO-„Common Name“ und, sofern relevant, andere vorgeschlagene oder akzeptierte Bezeichnungen (Synonyme), einschließlich der Bezeichnung (Titel) der betreffenden für die Nomenklatur zuständigen Stelle sind anzugeben.

1.4. **Chemische Bezeichnung (IUPAC- und CA-Nomenklatur)**

Es ist die chemische Bezeichnung gemäß Anhang VI Teil III der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 oder, sofern in der genannten Verordnung nicht enthalten, die Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur mitzuteilen.

1.5. **Entwicklungscodenummern des Herstellers**

Die während der Entwicklung verwendeten Codenummern zur Identifizierung des Wirkstoffs und, sofern vorhanden, der Formulierungen mit diesem Wirkstoff, sind mitzuteilen. Für jede mitgeteilte Codenummer ist anzugeben, auf welches Material sie sich bezieht, in welchem Zeitraum sie verwendet wurde und in welchen Mitgliedstaaten oder anderen Ländern sie verwendet wurde oder wird.

▼B

1.6. **CAS-, EG- und CIPAC-Nummern**

Soweit vorhanden sind die CAS-Nummer, die EG-Nummer und die CIPAC-Nummer mitzuteilen.

1.7. **Summen- und Strukturformel, molare Masse**

Die Summen- und Strukturformel und die molare Masse des Wirkstoffs und sofern relevant die Strukturformel jedes Wirkstoffisomers sind anzugeben.

Bei Pflanzenextrakten kann ein anderer Ansatz gewählt werden, wenn dies entsprechend begründet wird.

1.8. **Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffs (Syntheseweg)**

Für jeden Herstellungsbetrieb sind Angaben über das Herstellungsverfahren zu machen, d. h. über Identität (Bezeichnung, CAS-Nummer, Strukturformel) und Reinheit der Ausgangsmaterialien, Verfügbarkeit auf dem Markt, Synthesewege und Identität der Verunreinigungen im Endprodukt. Zum Ursprung dieser Verunreinigungen müssen genaue Informationen vorgelegt werden. Jede Verunreinigung ist danach zu kategorisieren, ob sie durch Nebenreaktionen verursacht wurde, im Ausgangsmaterial vorhanden war, von Reaktionszwischenprodukten oder Ausgangsmaterial stammt. Dabei ist ihrer toxikologischen, ökotoxikologischen und umweltspezifischen Relevanz Rechnung zu tragen. Diese Informationen müssen auch Verunreinigungen umfassen, die nicht nachgewiesen wurden, aber theoretisch entstehen könnten. Verfahrenstechnische Informationen sind im Allgemeinen nicht erforderlich.

Beziehen sich die geforderten Informationen auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Informationen erneut vorzulegen, wenn die industrielle Produktion angelaufen ist und sich stabilisiert hat. Soweit möglich müssen die Daten zur industriellen Produktion vor der Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 vorgelegt werden. Falls keine Daten zur industriellen Produktion vorliegen, ist dies zu begründen.

1.9. **Angaben zum Reinheitsgrad des Wirkstoffs in g/kg**

Der Mindestgehalt an reinem Wirkstoff in g/kg im hergestellten Material, das zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln verwendet wird, ist mitzuteilen. Der in der Spezifikation vorgeschlagene Mindestgehalt muss begründet werden; dazu gehört auch eine statistische Analyse der aus mindestens fünf repräsentativen Chargen gewonnenen Daten gemäß Nummer 1.11. Zur weiteren Begründung der technischen Spezifikation können zusätzliche unterstützende Daten vorgelegt werden.

Beziehen sich die geforderten Informationen auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Informationen erneut vorzulegen, wenn die industrielle Produktion angelaufen ist und sich stabilisiert hat. Soweit möglich müssen die Daten zur industriellen Produktion vor der Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 vorgelegt werden. Falls keine Daten zur industriellen Produktion vorliegen, ist dies zu begründen.

Wird der Wirkstoff als technisches Konzentrat hergestellt, so sind Mindest- und Höchstgehalt des reinen Wirkstoffs anzugeben, ebenso wie sein Anteil am theoretischen Trockengewicht des Materials.

Handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein Isomerengemisch, so ist das Verhältnis oder der Verhältnisbereich des Isomerenanteils anzugeben. Die relative biologische Aktivität jedes Isomers ist sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf die Toxizität anzugeben.

Bei Pflanzenextrakten kann ein anderer Ansatz gewählt werden, wenn dies entsprechend begründet wird.

▼B

1.10. **Identität und Gehalt der Additive (zum Beispiel Stabilisatoren) und Verunreinigungen**

Für jedes Additiv ist der Mindest- und der Höchstgehalt in g/kg anzugeben.

Für jeden anderen Bestandteil, der kein Additiv ist, muss der Höchstgehalt ebenfalls in g/kg angegeben werden.

Wird der Wirkstoff als technisches Konzentrat hergestellt, so ist der Höchstgehalt jeder Verunreinigung anzugeben, ebenso wie ihr Anteil am theoretischen Trockengewicht des Materials.

Isomere, die nicht Teil des ISO-„Common Name“ sind, gelten als Verunreinigungen.

Wenn ein Bestandteil (z. B. ein Kondensat) anhand der vorgelegten Unterlagen nicht genau identifiziert werden kann, so sind detaillierte Informationen zur Zusammensetzung jedes derartigen Bestandteils vorzulegen.

Beziehen sich die geforderten Informationen auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Informationen erneut vorzulegen, wenn die industrielle Produktion angelaufen ist und sich stabilisiert hat. Soweit möglich müssen die Daten zur industriellen Produktion vor der Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 vorgelegt werden. Falls keine Daten zur industriellen Produktion vorliegen, ist dies zu begründen.

Bei Pflanzenextrakten kann ein anderer Ansatz gewählt werden, wenn dies entsprechend begründet wird.

1.10.1. *Additive*

Falls dem Wirkstoff vor Herstellung des Pflanzenschutzmittels Bestandteile beigefügt werden, die zur Stabilisierung dienen und die Handhabung erleichtern (im Folgenden „Additive“), so sind deren Handelsbezeichnungen ebenfalls anzugeben. Soweit relevant müssen für solche Additive folgende Informationen vorgelegt werden:

a) chemische Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur;

b) ISO-„Common Name“ oder vorgeschlagener „Common name“, soweit vorhanden;

c) CAS-Nummer, EG-Nummer;

d) Summen- und Strukturformel;

e) molare Masse;

f) Mindest- und Höchstgehalt in g/kg sowie

g) Funktion (z. B. Stabilisator).

1.10.2. *Signifikante Verunreinigungen*

Verunreinigungen in Mengen von 1 g/kg oder mehr werden als signifikant erachtet. Für signifikante Verunreinigungen müssen falls erforderlich folgende Informationen vorgelegt werden:

a) chemische Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur;

b) ISO-„Common Name“ oder vorgeschlagener „Common name“, soweit vorhanden;

c) CAS-Nummer, EG-Nummer;

▼B

d) Summen- und Strukturformel;

e) molare Masse sowie

f) Höchstgehalt in g/kg.

Informationen dazu, wie die strukturelle Identität der Verunreinigungen bestimmt wurde, sind vorzulegen.

1.10.3. *Relevante Verunreinigungen*

Verunreinigungen, die wegen ihrer toxikologischen, ökotoxikologischen oder umweltrelevanten Eigenschaften besonders unerwünscht sind, gelten als relevant. Für relevante Verunreinigungen müssen falls erforderlich folgende Informationen vorgelegt werden:

a) chemische Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur;

b) ISO-„Common Name“ oder vorgeschlagener „Common name“, soweit vorhanden;

c) CAS-Nummer, EG-Nummer;

d) Summen- und Strukturformel;

e) molare Masse sowie

f) Höchstgehalt in g/kg.

Informationen dazu, wie die strukturelle Identität der Verunreinigungen bestimmt wurde, sind vorzulegen.

1.11. **Analytisches Profil von Chargen**

Mindestens fünf repräsentative Chargen aus neuerer und aktueller industrieller Produktion des Wirkstoffs sind auf ihren Gehalt an reinem Wirkstoff, Verunreinigungen, Additiven und, falls relevant, anderen Bestandteilen als Additiven zu analysieren. Alle repräsentativen Chargen müssen innerhalb der letzten fünf Produktionsjahre hergestellt worden sein. Falls keine Daten zu den letzten fünf Produktionsjahren vorliegen, ist dies zu begründen. Die Analyseergebnisse müssen für alle Bestandteile mit einem Anteil von 1 g/kg oder darüber quantitativ in g/kg ausgedrückt werden. Die Gesamtmenge des analysierten Materials sollte mindestens 980 g/kg ergeben. Bei Pflanzenextrakten und Semiochemikalien (zum Beispiel Pheromone) sind begründete Ausnahmen zulässig. Die statistische Basis für den in der technischen Spezifikation vorgeschlagenen Gehalt ist zu erläutern (zum Beispiel in der Praxis festgestellter Höchstgehalt, Mittelwert plus dreifache Standardabweichung von in der Praxis festgestellten Werten). Zur weiteren Begründung der technischen Spezifikation können unterstützende Daten vorgelegt werden. Der tatsächliche Gehalt an Bestandteilen, die aufgrund ihrer toxikologischen, ökotoxikologischen oder umweltrelevanten Eigenschaften besonders unerwünscht sind, ist auch dann zu bestimmen und anzugeben, wenn er unter 1 g/kg beträgt. Die zu übermittelnden Daten müssen die Analyseergebnisse der Einzelproben und eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse umfassen, aus denen Mindestgehalt, Höchstgehalt und mittlerer Gehalt jedes relevanten Bestandteils hervorgehen.

Falls ein Wirkstoff in verschiedenen Herstellungsbetrieben produziert wird, sind die im ersten Absatz genannten Informationen für jeden dieser Betriebe getrennt vorzulegen.

Sofern mit dem Material toxikologische oder ökotoxikologische Untersuchungen durchgeführt wurden, müssen außerdem, soweit relevant, Proben des im Labormaßstab oder in einer Pilotanlage hergestellten Wirkstoffs analysiert werden. Falls diese Daten nicht vorliegen, ist dies zu begründen.

▼B

Beziehen sich die vorgelegten Informationen auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Informationen erneut vorzulegen, wenn die industrielle Produktion angelaufen ist und sich stabilisiert hat. Soweit möglich müssen die Daten zur industriellen Produktion vor der Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 vorgelegt werden. Falls keine Daten zur industriellen Produktion vorliegen, ist dies zu begründen.

ABSCHNITT 2

Physikalische und chemische Eigenschaften des Wirkstoffs

2.1. **Schmelzpunkt und Siedepunkt**

Der Schmelzpunkt oder gegebenenfalls der Gefrier- oder Erstarrungspunkt des gereinigten Wirkstoffs ist zu bestimmen und anzugeben. Die Messungen müssen bis 360 °C durchgeführt werden.

Der Siedepunkt des gereinigten Wirkstoffs ist zu bestimmen und anzugeben. Die Messungen müssen bis 360 °C durchgeführt werden.

Können aufgrund von Zersetzung oder Sublimation weder Schmelz- noch Siedepunkt bestimmt werden, muss die Temperatur angegeben werden, bei der es zur Zersetzung oder Sublimation kommt.

2.2. **Dampfdruck, Flüchtigkeit**

Der Dampfdruck des gereinigten Wirkstoffs bei einer Temperatur von 20 oder 25 °C ist anzugeben. Ist der Dampfdruck niedriger als 10^{-5} Pa bei 20 °C, muss der Dampfdruck bei 20 oder 25 °C anhand einer Dampfdruckkurve aus Messungen bei höheren Temperaturen abgeschätzt werden.

Ist der Wirkstoff fest oder flüssig, so muss die Flüchtigkeit (Henry-Konstante) des gereinigten Wirkstoffs aus dessen Wasserlöslichkeit und Dampfdruck bestimmt oder berechnet und in Pa × m^3 × mol^{-1} angegeben werden.

2.3. **Erscheinungsform (physikalischer Zustand, Farbe)**

Soweit vorhanden sind eine Beschreibung der Farbe und des physikalischen Zustandes des technischen und des gereinigten Wirkstoffs vorzulegen.

2.4. **Spektren (UV/VIS, IR, NMR, MS), molare Extinktion bei relevanten Wellenlängen, optische Reinheit**

Folgende Spektren, zusammen mit einer Aufstellung der charakteristischen Signale, sind zu bestimmen und anzugeben: Ultraviolett/sichtbar-(UV/VIS), Infrarot-(IR), Kernresonanz-(NMR) und Massenspektrum (MS) des gereinigten Wirkstoffs.

Die molare Extinktion bei relevanten Wellenlängen ist zu bestimmen und anzugeben (ε in L × mol^{-1} × cm^{-1}). Die relevanten Wellenlängen umfassen alle Höchstwerte im UV/VIS-Absorptionsspektrum sowie den Wellenlängenbereich von 290-700 nm.

Bei Wirkstoffen, die aus optischen Isomeren bestehen, ist die optische Reinheit zu messen und anzugeben.

Sofern für die Identifizierung der Verunreinigungen von toxikologischer, ökotoxikologischer oder umweltspezifischer Relevanz erforderlich, müssen die UV/VIS-Absorptionsspektren sowie die IR-, NMR- und MS-Spektren bestimmt und angegeben werden.

▼B

2.5. **Wasserlöslichkeit**

Die Wasserlöslichkeit der gereinigten Wirkstoffe unter Atmosphärendruck ist zu bestimmen und es muss ein Wert für eine Temperatur von 20 °C angegeben werden. Diese Wasserlöslichkeitsbestimmungen sind im neutralen Bereich durchzuführen (d. h. in destilliertem Wasser im Gleichgewicht mit atmosphärischem Kohlendioxid). Liegt der pKa-Wert zwischen 2 und 12, muss die Bestimmung der Wasserlöslichkeit auch in saurem (pH 4 bis 5) und alkalischem (pH 9 bis 10) Milieu erfolgen. Ist die Stabilität des Wirkstoffs in wässrigen Medien derart, dass die Wasserlöslichkeit nicht bestimmt werden kann, so muss dies anhand der Testdaten begründet werden.

2.6. **Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln**

Die Löslichkeit der technischen Wirkstoffe oder des gereinigten Wirkstoffs ist in den nachstehend genannten organischen Lösungsmitteln bei 15-25 °C zu bestimmen und anzugeben, wenn die Löslichkeit weniger als 250 g/l beträgt; dabei ist die jeweilige Temperatur anzugeben. Die Ergebnisse sind in g/l auszudrücken.

a) Aliphatische Kohlenwasserstoffe: vorzugsweise Heptan;

b) aromatische Kohlenwasserstoffe: vorzugsweise Toluol;

c) halogenierte Kohlenwasserstoffe: vorzugsweise Dichlormethan;

d) Alkohol: vorzugsweise Methanol oder Isopropanol;

e) Ketone: vorzugsweise Aceton;

f) Ester: vorzugsweise Ethylacetat.

Wenn eines oder mehrere dieser Lösungsmittel für einen bestimmten Wirkstoff ungeeignet ist/sind (z. B. Reaktion mit dem Testmaterial), können stattdessen andere Lösungsmittel verwendet werden. In diesem Fall ist die Wahl der Lösungsmittel anhand deren Struktur und Polarität zu begründen.

2.7. **Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser**

Der Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser (Kow oder log Pow) des gereinigten Wirkstoffs und sämtlicher Bestandteile der Rückstandsdefinition für die Risikobewertung ist bei einer Temperatur von 20 oder 25 °C zu bestimmen und anzugeben. Liegt der pKa-Wert des Wirkstoffs zwischen 2 und 12, so muss der Einfluss des pH-Werts (4 bis 10) untersucht werden.

2.8 **Dissoziation in Wasser**

Wenn es zu einer Dissoziation in Wasser kommt, sind die Dissoziationskonstanten (pKa-Werte) des gereinigten Wirkstoffs bei einer Temperatur von 20 °C zu bestimmen und anzugeben. Die Identität der entstandenen Dissoziationsprodukte ist anhand theoretischer Überlegungen anzugeben. Handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein Salz, so ist der pKa-Wert des nicht dissoziierten Wirkstoffs anzugeben.

2.9. **Entzündbarkeit und Selbsterhitzungsfähigkeit**

Entzündbarkeit und Selbsterhitzungsfähigkeit der technischen Wirkstoffe sind zu bestimmen und mitzuteilen. Eine auf der Struktur basierende theoretische Einschätzung wird akzeptiert, wenn sie die Kriterien von Anlage 6 der UN-Empfehlungen für den Transport gefährlicher Güter („Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Manual of Tests and Criteria“) [1] erfüllt. In begründeten Fällen können die Daten für den gereinigten Wirkstoff herangezogen werden.

[1] United Nations New York and Geneva (2009) Publication ISBN 978-92-1-139135-0.

▼B

2.10. **Flammpunkt**

Der Flammpunkt technischer Wirkstoffe mit einem Schmelzpunkt unter 40 °C ist zu bestimmen und mitzuteilen. In begründeten Fällen können die Daten für den gereinigten Wirkstoff herangezogen werden.

2.11. **Explosionsfähigkeit**

Die Explosionsfähigkeit der technischen Wirkstoffe ist zu bestimmen und mitzuteilen. Eine auf der Struktur basierende theoretische Einschätzung wird akzeptiert, wenn sie die Kriterien von Anlage 6 der UN-Empfehlungen für den Transport gefährlicher Güter („Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Manual of Tests and Criteria“) erfüllt. In begründeten Fällen können die Daten für den gereinigten Wirkstoff herangezogen werden.

2.12. **Oberflächenspannung**

Die Oberflächenspannung des gereinigten Wirkstoffs ist zu bestimmen und anzugeben.

2.13. **Brandfördernde Eigenschaften**

Die brandfördernden Eigenschaften der technischen Wirkstoffe sind zu bestimmen und mitzuteilen. Eine auf der Struktur basierende theoretische Einschätzung wird akzeptiert, wenn sie die Kriterien von Anlage 6 der UN-Empfehlungen für den Transport gefährlicher Güter („Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Manual of Tests and Criteria“) erfüllt. In begründeten Fällen können die Daten für den gereinigten Wirkstoff herangezogen werden.

2.14. **Sonstige Untersuchungen**

Ergänzende Untersuchungen, die zur Einstufung des Wirkstoffs in eine Gefahrenklasse benötigt werden, sind gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 durchzuführen.

ABSCHNITT 3

Weitere Informationen über den Wirkstoff

3.1. **Verwendung des Wirkstoffs**

Die vorgelegten Informationen müssen Aufschluss über den Zweck geben, zu dem die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel angewandt werden oder werden sollen, sowie über die Aufwandmenge und die Art der Anwendung oder der vorgeschlagenen Anwendung.

3.2. **Funktion**

Es muss einer der folgenden Wirkungsbereiche angegeben werden:

a) Akarizid,

b) Bakterizid,

c) Fungizid,

d) Herbizid,

e) Insektizid,

f) Molluskizid,

(g) Nematizid,

h) Wachstumsregler,

i) Repellent,

▼B

j) Rodentizid,

k) Semiochemikalie,

l) Talpizid,

m) Virizid,

n) Sonstiges (vom Antragsteller anzugeben).

3.3. **Auswirkungen auf Schadorganismen**

Die Art der Wirkung auf Schadorganismen ist anzugeben:

a) Kontaktgift,

b) Magengift (Fraßgift),

c) Inhalationsgift,

d) fungitoxische Wirkung,

e) fungistatische Wirkung,

f) Desikkant,

g) Entwicklungshemmer,

h) Sonstiges (vom Antragsteller anzugeben).

Soweit relevant muss angegeben werden, ob der Wirkstoff bei Pflanzen systemisch wirkt und ob diese Translokation apoplastisch, symplastisch oder beides ist.

3.4. **Vorgesehener Anwendungsbereich**

Es ist anzugeben, für welchen der folgenden Anwendungsbereiche Pflanzenschutzmittel, die den Wirkstoff enthalten, verwendet werden oder werden sollen:

a) Freilandanwendung, zum Beispiel im Ackerbau, Gartenbau, Forst und Weinbau,

b) geschützter Anbau,

c) Grünanlagen,

d) Unkrautbekämpfung auf nichtkultivierten Flächen,

e) Haus- und Kleingärten,

f) Zimmerpflanzen,

g) Lagerung von Pflanzenerzeugnissen,

h) Sonstiges (vom Antragsteller anzugeben).

3.5. **Zu bekämpfende Schadorganismen und zu schützende oder zu behandelnde Kulturen oder Erzeugnisse**

Es müssen Einzelheiten über die derzeitigen und die vorgesehenen Anwendungen, d. h. zu behandelnde und gegebenenfalls zu schützende Kulturen, Kulturkombinationen, Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse, mitgeteilt werden.

Soweit relevant sind genaue Angaben über die Schadorganismen zu machen, gegen die der Schutz erwirkt wird.

Gegebenenfalls sind die erzielten Wirkungen wie Keimhemmung, Reifeverzögerung, Verringerung der Stängellänge oder verbesserte Düngung zu nennen.

▼B

3.6. **Wirkungsweise**

Soweit bekannt muss die Wirkungsweise des Wirkstoffs hinsichtlich der biochemischen und physiologischen Mechanismen und der biochemischen Stoffwechselwege dargestellt werden. Etwaige Ergebnisse der entsprechenden Versuchsreihen sind mitzuteilen.

Falls bekannt ist, dass ein Wirkstoff nach der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln, die ihn enthalten, seine beabsichtigte Wirkung erst nach Umwandlung in einen Metaboliten oder ein Abbauprodukt entfaltet, sind für den wirksamen Metaboliten bzw. das wirksame Abbauprodukt folgende Informationen vorzulegen:

a) chemische Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur;

b) ISO-„Common Name“ oder vorgeschlagener „Common Name“;

c) CAS-Nummer, EG-Nummer;

d) Summen- und Strukturformel sowie

e) molare Masse.

Die Informationen gemäß den Buchstaben a bis e sind, soweit relevant, mit einem Querverweis auf die Informationen gemäß den Abschnitten 5 bis 8 zu versehen und durch diese zu ergänzen.

Es sind alle verfügbaren Informationen über die Bildung von wirksamen Metaboliten und Abbauprodukten vorzulegen. Diese Informationen umfassen:

— Prozesse, Mechanismen und Reaktionen;

— kinetische und sonstige Daten zur Umwandlungsgeschwindigkeit sowie zum geschwindigkeitsbegrenzenden Faktor, sofern bekannt;

— umweltbedingte und sonstige Faktoren, die Geschwindigkeit und Ausmaß der Umwandlung beeinflussen.

3.7. **Informationen über Auftreten oder mögliches Auftreten einer Resistenzentwicklung und entsprechende Vorgehensweisen**

Soweit verfügbar sind Informationen über das Auftreten oder das mögliche Auftreten einer Resistenzentwicklung oder einer Kreuzresistenz vorzulegen.

Für die betroffenen nationalen/regionalen Gebiete müssen geeignete Risikomanagementstrategien entworfen werden.

3.8. **Maßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen bezüglich Handhabung, Lagerung und Beförderung sowie für den Brandfall**

Ein Sicherheitsdatenblatt gemäß Artikel 31 der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates [1] ist für alle Wirkstoffe vorzulegen.

In den vorgelegten Untersuchungen, Daten und Informationen sowie in sonstigen relevanten Untersuchungen, Daten und Informationen müssen die Maßnahmen und Vorkehrungen für den Brandfall enthalten sein und begründet werden. Anhand der chemischen Struktur sowie der chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs ist eine Abschätzung der im Brandfall möglicherweise entstehenden Verbrennungsprodukte vorzunehmen.

[1] ABl. L 396 vom 30.12.2006, S. 1.

▼B

3.9. **Vernichtungs- bzw. Dekontaminierungsverfahren**

Die kontrollierte Verbrennung in einer zugelassenen Verbrennungsanlage ist in vielen Fällen das beste bzw. einzige Verfahren für eine sichere Beseitigung von Wirkstoffen, kontaminierten Materialien oder kontaminierten Verpackungen. Eine derartige Verbrennung muss nach den Kriterien der Richtlinie 94/67/EG des Rates ([1]) erfolgen.

Werden sonstige Verfahren zur Entsorgung von Wirkstoffen, kontaminierten Verpackungen und kontaminierten Materialien vorgeschlagen, so sind diese ausführlich zu beschreiben. Es sind Daten vorzulegen, aus denen die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Verfahren hervorgeht.

3.10. **Notfallmaßnahmen bei Unfällen**

Verfahren zur Dekontaminierung von Wasser und Boden bei Unfällen sind mitzuteilen.

Durch die vorgelegten Untersuchungen, Daten und Informationen sowie in sonstigen relevanten Untersuchungen, Daten und Informationen muss nachgewiesen werden, dass die vorgeschlagenen Notfallmaßnahmen geeignet sind.

ABSCHNITT 4

Analysemethoden

Einleitung

Die Bestimmungen dieses Abschnitts betreffen Analysemethoden, die für die Gewinnung von Daten vor der Genehmigung, für die Kontrollen nach der Genehmigung und zu Monitoring-Zwecken erforderlich sind.

Die Methoden, die verwendeten Geräte und Materialien sowie die Anwendungsbedingungen müssen im Einzelnen beschrieben werden.

Auf Anfrage ist Folgendes zur Verfügung zu stellen:

a) Analysestandards des reinen Wirkstoffs,

b) Proben des technischen Wirkstoffs,

c) Analysestandards relevanter Metaboliten und aller anderen Bestandteile, die unter alle Rückstandsdefinitionen für das Monitoring fallen,

d) Proben von Referenzstoffen der relevanten Verunreinigungen.

Soweit möglich müssen die unter den Buchstaben a und c genannten Standards auf dem Markt zur Verfügung gestellt werden, und auf Anfrage ist die Vertriebsfirma anzugeben.

4.1. **Methoden zur Gewinnung von Daten vor der Genehmigung**

4.1.1. *Methoden zur Analyse des technischen Wirkstoffs*

Es sind Methoden mitzuteilen und detailliert zu beschreiben, mit denen Folgendes bestimmt wird:

a) der Gehalt an reinem Wirkstoff im technischen Wirkstoff entsprechend der Spezifikation in dem Dossier, das zur Stützung des Antrags auf Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 eingereicht wurde;

([1]) ABl. L 365 vom 31.12.1994, S. 34.

▼B

b) signifikante und relevante Verunreinigungen und Additive (z. B. Stabilisatoren) im technischen Wirkstoff.

Die Anwendbarkeit von bestehenden CIPAC-Methoden ist zu bewerten und mitzuteilen. Bei Anwendung einer CIPAC-Methode sind keine weiteren Validierungsdaten erforderlich, doch es müssen, soweit verfügbar, Beispielchromatogramme vorgelegt werden.

Die Spezifität der Methoden ist zu bestimmen und mitzuteilen. Darüber hinaus ist das Ausmaß der Interferenzen durch andere im technischen Wirkstoff enthaltene Stoffe (z. B. Verunreinigungen oder Additive) zu bestimmen.

Die Linearität der Methoden ist zu bestimmen und mitzuteilen. Der Kalibrierbereich muss den höchsten und den niedrigsten Nenngehalt des zu bestimmenden Stoffs in der jeweiligen Analyselösung um mindestens 20 % überschreiten. Es sind entweder Doppelbestimmungen bei drei oder mehr Konzentrationen oder aber Einzelbestimmungen bei fünf oder mehr Konzentrationen vorzunehmen. Die Gleichung für die Kalibriergerade und der Korrelationskoeffizient sind mitzuteilen, und eine typische Kalibriergerade ist vorzulegen. Wird ein nichtlinearer Ansatz gewählt, so ist dies vom Antragsteller zu begründen.

Die Präzision (Wiederholbarkeit) der Methoden ist zu bestimmen und mitzuteilen. Es müssen mindestens fünf parallele Probebestimmungen durchgeführt werden, wobei die mittlere Abweichung, die relative Standardabweichung und die Anzahl der vorgenommenen Bestimmungen anzugeben sind.

Zur Bestimmung des Wirkstoffgehalts ist die Genauigkeit der Methode zu bewerten, basierend auf einer Bewertung von Interferenz und Präzision.

In Bezug auf Additive sowie signifikante und relevante Verunreinigungen:

— Die Genauigkeit der Methoden ist anhand mindestens zweier repräsentativer Proben in Konzentrationsbereichen entsprechend den Daten über die Analyse der Chargen und der Spezifikation des Materials zu bestimmen. Die mittlere und die relative Standardabweichung der Wiederfindungsraten sind jeweils anzugeben.

— Eine experimentelle Ermittlung der Bestimmungsgrenze ist nicht erforderlich. Es muss jedoch nachgewiesen werden, dass die Methoden genau genug sind, um die Analyse signifikanter Verunreinigungen entsprechend der Spezifikation des Materials und relevanter Verunreinigungen bei einer Konzentration von mindestens 20 % unterhalb des spezifizierten Gehalts zu ermöglichen.

4.1.2. *Methoden für die Risikobewertung*

Es sind Methoden mitzuteilen und detailliert zu beschreiben, mit denen nicht als Isotope gekennzeichnete Rückstände in allen Bereichen des Dossiers wie folgt bestimmt werden:

a) im Boden, im Wasser, im Sediment, in der Luft und in allen sonstigen zur Durchführung von Untersuchungen über den Verbleib in der Umwelt genutzten Matrices;

b) im Boden, im Wasser und in allen sonstigen zur Durchführung von Wirksamkeitsuntersuchungen genutzten Matrices;

c) in Futtermitteln, in Körperflüssigkeiten und -geweben, in der Luft und in allen sonstigen zur Durchführung toxikologischer Untersuchungen genutzten Matrices;

▼B

d) in Körperflüssigkeiten, in der Luft und in allen sonstigen Matrices, die zur Durchführung von Untersuchungen über die Exposition von Anwendern, Arbeitern, Anwohnern und Umstehenden genutzt werden;

e) in oder auf Pflanzen, Pflanzenerzeugnissen, verarbeiteten Lebensmitteln, Lebensmitteln pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, Futtermitteln und allen sonstigen zur Durchführung von Rückstandsuntersuchungen genutzten Matrices;

f) im Boden, im Wasser, im Sediment, in Futtermitteln und in allen sonstigen zur Durchführung ökotoxikologischer Untersuchungen genutzten Matrices;

g) in Wasser, Pufferlösungen, organischen Lösungsmitteln und allen sonstigen Matrices, die in den Versuchen zu physikalischen und chemischen Eigenschaften verwendet werden.

Die Spezifität der Methoden ist zu bestimmen und mitzuteilen. Soweit erforderlich müssen validierte Absicherungsmethoden vorgelegt werden.

Linearität, Wiederfindungsraten und Präzision (Wiederholbarkeit) der Methoden sind zu bestimmen und mitzuteilen.

Die Daten müssen auf Basis der Bestimmungsgrenzen und entweder der voraussichtlichen Rückstandsgehalte oder auf Basis des Zehnfachen der Bestimmungsgrenze ermittelt werden. Soweit relevant muss die Bestimmungsgrenze für jeden zu analysierenden Stoff ermittelt und angegeben werden.

4.2. **Methoden für die Kontrollen nach der Genehmigung und zu Monitoring-Zwecken**

Mitzuteilen und genau zu beschreiben sind Methoden für Folgendes:

a) die Bestimmung aller Bestandteile aus der gemäß Nummer 6.7.1 vorgelegten Rückstandsdefinition für das Monitoring, damit die Mitgliedstaaten die Einhaltung festgelegter Rückstandshöchstgehalte überprüfen können; darunter fallen Rückstände in oder auf Lebens- und Futtermitteln pflanzlichen oder tierischen Ursprungs;

b) die Bestimmung aller Bestandteile, die für Monitoring-Zwecke in die gemäß Nummer 7.4.2 vorgelegten Rückstandsdefinitionen für Boden und Wasser aufgenommen wurden;

c) die Analyse des Wirkstoffs und der relevanten Abbauprodukte, die während oder nach der Anwendung entstehen, in der Luft, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass die Exposition von Anwendern, Arbeitern, Anwohnern und Umstehenden vernachlässigbar ist;

d) die Analyse von Körperflüssigkeiten und -geweben in Bezug auf Wirkstoffe und relevante Metaboliten.

Soweit praktikabel müssen die Methoden auf dem einfachsten Ansatz basieren, möglichst wenig Kosten verursachen und sich mit gängiger Ausrüstung durchführen lassen.

Die Spezifität der Methoden ist zu bestimmen und mitzuteilen. Sie muss die Bestimmung aller Bestandteile ermöglichen, die in der Rückstandsdefinition für das Monitoring enthalten sind. Soweit erforderlich sind validierte Absicherungsmethoden anzugeben.

Linearität, Wiederfindungsraten und Präzision (Wiederholbarkeit) der Methoden sind zu bestimmen und mitzuteilen.

▼B

Die Daten müssen auf Basis der Bestimmungsgrenzen und entweder der voraussichtlichen Rückstandsgehalte oder auf Basis des Zehnfachen der Bestimmungsgrenze ermittelt werden. Die Bestimmungsgrenze ist für jeden Bestandteil in der Rückstandsdefinition für das Monitoring zu ermitteln und anzugeben.

Für Rückstände in oder auf Lebens- und Futtermitteln pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sowie für Rückstände in Trinkwasser ist die Reproduzierbarkeit der Methode mit Hilfe einer Validierung durch ein unabhängiges Labor zu bestimmen und mitzuteilen.

ABSCHNITT 5

Untersuchungen zu Toxikologie und Metabolismus

Einleitung

1. Die Relevanz der Gewinnung von Toxizitätsdaten aus Tiermodellen mit anderen metabolischen Profilen als beim Menschen ist, soweit solche Informationen zum Metabolismus vorliegen, zu untersuchen und bei der Konzipierung von Untersuchungen und bei der Risikobewertung zu berücksichtigen.

2. Alle bei den toxikologischen Untersuchungen festgestellten potenziellen schädlichen Auswirkungen (auch auf Organe/Systeme, zum Beispiel das Immunsystem, das Nervensystem oder das endokrine System) müssen mitgeteilt werden. Möglicherweise müssen zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden, um die zugrundeliegenden Mechanismen zu analysieren, die für die Risikoidentifizierung oder die Risikobewertung entscheidend sein könnten.

   Sämtliche verfügbaren biologischen Daten und Informationen, die für die Bewertung des Toxizitätsprofils des untersuchten Wirkstoffs, einschließlich Modellierung, von Belang sind, müssen mitgeteilt werden.

3. Soweit verfügbar sind grundsätzlich historische Kontrolldaten vorzulegen. Die vorgelegten Daten müssen sich auf Endpunkte beziehen, die kritische schädliche Auswirkungen darstellen könnten; sie müssen zudem stammspezifisch sein und von dem Labor kommen, das die entsprechende Studie durchgeführt hat. Sie müssen einen Zeitraum von fünf Jahren abdecken, wobei das Datum der Studie möglichst in der Mitte dieses Zeitraums liegen sollte.

4. Bei der Entwicklung eines Untersuchungsplans zu berücksichtigen sind die verfügbaren Daten über den zu untersuchenden Stoff, wie etwa physikalisch-chemischen Eigenschaften (z. B. Flüchtigkeit), Reinheit, Reaktivität (z. B. Hydrolysegeschwindigkeit, Elektrophilizität) und die Struktur-Wirkungs-Beziehungen chemischer Analoga.

5. Bei allen Untersuchungen muss die tatsächlich erreichte Dosis in mg/kg Körpergewicht sowie in anderen geeigneten Einheiten (z. B. mg/l inhalatorisch, mg/cm^2 dermal) angegeben werden.

6. Die bei den Toxizitätsuntersuchungen anzuwendenden Analysemethoden müssen spezifisch für die zu messende Einheit und hinreichend validiert sein. Die Bestimmungsgrenze muss für die Messung des bei der Gewinnung der toxikokinetischen Daten anzunehmenden Konzentrationsbereichs ausreichend sein.

7. Enthält der Endrückstand, dem der Mensch ausgesetzt sein wird, als Ergebnis des Metabolismus oder anderer Prozesse in oder auf behandelten Pflanzen, bei Nutztieren, im Boden, im Grundwasser, in der Luft oder als Ergebnis der Verarbeitung behandelter Erzeugnisse einen Stoff, bei dem es sich nicht um den Wirkstoff selbst handelt und der nicht als signifikanter Metabolit bei Säugetieren festgestellt wurde, so müssen, falls technisch machbar, Untersuchungen zur Toxizität dieses Stoffs durchgeführt werden, sofern nicht nachgewiesen wird, dass die Exposition des Menschen gegenüber dem Stoff kein nennenswertes Gesundheitsrisiko birgt.

▼B

Untersuchungen zu Toxikokinetik und Metabolismus in Bezug auf Metaboliten und Abbauprodukte sind nur dann erforderlich, wenn die toxikologischen Befunde zu dem Metaboliten nicht anhand der zum Wirkstoff vorliegenden Ergebnisse bewertet werden können.

8. Soweit praktikabel ist stets der orale Weg zu wählen. Erfolgt die Exposition des Menschen hauptsächlich über die Gasphase, so kann es zweckmäßiger sein, Inhalationsversuche anstelle oraler Versuche durchzuführen.

9. Bei der Auswahl der Dosis sind toxikokinetische Daten wie die Sättigung der Absorption zu berücksichtigen, gemessen anhand der systemischen Verfügbarkeit des Stoffs und/oder der Metaboliten.

5.1. **Untersuchungen von Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung bei Säugetieren**

Es müssen Informationen über die Konzentration des Wirkstoffs und relevanter Metaboliten in Blut und Geweben — z. B. um den Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) — aus Kurz- und Langzeituntersuchungen zu relevanten Arten gewonnen werden, damit die Zuverlässigkeit der toxikologischen Daten und die Auswertung der Toxizitätsuntersuchungen erleichtert wird.

Die toxikokinetischen Daten dienen in erster Linie der Beschreibung der systemischen Exposition von Tieren und ihres Verhältnisses zu den Dosierungen und dem Zeitablauf der Toxizitätsuntersuchungen.

Weitere Ziele sind:

a) Abgleich der bei den Toxizitätsuntersuchungen festgestellten Exposition mit den toxikologischen Befunden und Beitrag zur Bewertung der Relevanz dieser Befunde für die menschliche Gesundheit unter besonderer Berücksichtigung gefährdeter Gruppen;

b) Unterstützung bei der Konzipierung einer Toxizitätsuntersuchung (Auswahl der Arten, Behandlungsmethode, Auswahl der Dosierungen) im Hinblick auf Kinetik und Metabolismus;

c) Gewinnung von Informationen, die – in Verbindung mit den Befunden aus den Toxizitätsuntersuchungen – in die Konzipierung ergänzender Toxizitätsuntersuchungen gemäß Nummer 5.8.2 einfließen;

d) Vergleich des Metabolismus bei Ratten mit dem Metabolismus bei Nutztieren gemäß Nummer 6.2.4.

5.1.1. *Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nach oraler Exposition*

Hinsichtlich Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nach oraler Exposition reicht unter Umständen eine begrenzte Anzahl von Daten aus, die anhand einer einzigen In-vivo-Versuchsart (in der Regel Ratten) gewonnen werden. Diese Daten können nützliche Hinweise für die Konzipierung und Auswertung nachfolgender Toxizitätsuntersuchungen geben. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass für die Extrapolation von Tierdaten auf den Menschen Informationen über die Unterschiede zwischen den Arten von entscheidender Bedeutung sind und dass Informationen zum Metabolismus nach der Verabreichung über andere Wege für die Bewertung des Risikos für den Menschen nützlich sein können.

Es ist nicht möglich, detaillierte Datenanforderungen für alle Bereiche festzulegen, da die genauen Anforderungen von den Befunden für jeden einzelnen untersuchten Stoff abhängen.

Die Untersuchungen müssen ausreichende Informationen über die Kinetik des Wirkstoffs und seiner Metaboliten bei den relevanten Arten nach folgender Exposition liefern:

▼B

a) orale Einmalgabe (niedrige und hohe Dosierung);

b) vorzugsweise intravenöse Gabe oder, falls verfügbar, orale Einmalgabe mit Bewertung der biliären Ausscheidung (niedrige Dosierung) und

c) wiederholte Gabe.

Ein zentraler Parameter ist die systemische Bioverfügbarkeit (F), die sich aus dem Vergleich des Bereichs unterhalb der Kurve nach oraler und intravenöser Verabreichung ergibt.

Falls eine intravenöse Verabreichung nicht möglich ist, muss dies begründet werden.

Die kinetischen Untersuchungen müssen Folgendes umfassen:

a) eine Bewertung der Absorptionsrate und -menge bei oraler Verabreichung, einschließlich maximale Plasmakonzentration (C_{max}), Bereich unterhalb der Kurve, T_{max} und weitere geeignete Parameter wie Bioverfügbarkeit;

b) das Bioakkumulationspotenzial;

c) Plasmahalbwertszeiten;

d) die Verteilung in wichtigen Organen und Geweben;

e) Informationen zur Verteilung in den Blutzellen;

f) die chemische Struktur und die Quantifizierung der Metaboliten in biologischen Flüssigkeiten und Geweben;

g) die verschiedenen metabolischen Wege;

h) den Weg und den zeitlichen Verlauf der Ausscheidung von Wirkstoff und Metaboliten;

i) Untersuchungen, ob und in welchem Umfang eine enterohepatische Zirkulation stattfindet.

Es sind vergleichende In-vitro-Untersuchungen zum Metabolismus bei Tierarten, die für die Hauptuntersuchungen verwendet werden, und an menschlichem Material (Mikrosomen oder intakte Zellsysteme) durchzuführen, um die Relevanz der toxikologischen Tierdaten zu bestimmen und Anhaltspunkte für die Auswertung der Befunde sowie die weitere Festlegung der Untersuchungsstrategie zu erhalten.

Wird ein Metabolit in vitro in menschlichem Material, jedoch nicht bei den untersuchten Tierarten festgestellt, so ist hierfür eine Erklärung vorzulegen oder es sind weitere Versuche durchzuführen.

5.1.2. *Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nach Exposition über andere Wege*

Daten über Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (ADME) nach Hautexposition sind vorzulegen, wenn es um die Toxizität nach Hautexposition im Vergleich zur Toxizität nach oraler Exposition geht. Vor der In-vivo-Ermittlung von ADME nach Hautexposition ist eine In-vitro-Untersuchung auf Hautpenetration durchzuführen, um Ausmaß und Geschwindigkeit der dermalen Bioverfügbarkeit zu bewerten.

Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nach Hautexposition sind auf der Grundlage dieser Daten zu betrachten, es sei denn, der Wirkstoff reizt die Haut so stark, dass das Ergebnis der Untersuchung beeinträchtigt würde.

▼B

Die Schätzwerte für die dermale Absorption, die sich aus diesen Untersuchungen zum Wirkstoff ergeben, sind im Hinblick auf ihre Relevanz für den Menschen kritisch zu werten. Die Messung der dermalen Absorption des Pflanzenschutzmittels wird in Teil A Nummer 7.3 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 gezielt behandelt.

Für flüchtige Wirkstoffe (Dampfdruck $>10^{-2}$ Pa) können Daten über Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nach Exposition durch Einatmen bei der Bewertung des Risikos für den Menschen nützlich sein.

5.2. **Akute Toxizität**

Die vorzulegenden und zu bewertenden Untersuchungen, Daten und Informationen müssen ausreichen, damit die Auswirkungen einer einmaligen Exposition gegenüber dem Wirkstoff identifiziert werden können; insbesondere müssen sie es ermöglichen, Folgendes zu bestimmen oder anzugeben:

a) die Toxizität des Wirkstoffs;

b) den zeitlichen Verlauf und Merkmale der Auswirkungen mit allen Einzelheiten zu Verhaltensänderungen, klinischen Anzeichen (sofern erkennbar) und möglichen makroskopisch-pathologischen Befunden nach dem Tod,

c) die mögliche Notwendigkeit, die Festlegung einer akuten Referenzdosis (etwa ARfD, aAOEL ([1])) in Erwägung zu ziehen;

d) soweit möglich den Mechanismus der toxischen Wirkung;

e) die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

Der Schwerpunkt liegt zwar auf der Bestimmung der toxischen Spannbreite, doch müssen die gewonnenen Informationen auch eine Einstufung des Wirkstoffs gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 gestatten. Die aus den Untersuchungen auf akute Toxizität gewonnenen Informationen sind besonders wichtig für die Bewertung der Gefahren bei Unfällen.

5.2.1. *Oral*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die akute orale Toxizität des Wirkstoffs ist stets anzugeben.

5.2.2. *Dermal*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die akute dermale Toxizität des Wirkstoffs ist anzugeben, es sei denn, der Verzicht darauf wird wissenschaftlich begründet (etwa wenn die orale LD_{50} ([2]) größer ist als 2 000 mg/kg). Lokale und systemische Wirkungen sind zu untersuchen.

Auf eine spezifische Untersuchung zum Hautreizungspotenzial ist zu verzichten, wenn Befunde über schwere Hautreizungen (Erytheme vierten Grades oder Ödeme) aus der Untersuchung zur dermalen Toxizität verfügbar sind.

5.2.3. *Inhalation*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die akute Toxizität bei Inhalation des Wirkstoffs ist in folgenden Fällen anzugeben:

([1]) Abkürzung für „akute AOEL“.

([2]) LD_{50}, Abkürzung für „tödliche Dosis, 50 %“, d. h. die Dosis, die nach Ablauf einer bestimmten Versuchsdauer bei der Hälfte der Tiere einer Testpopulation zum Tod führt.

▼B

— der Wirkstoff weist bei 20 °C einen Dampfdruck > 1×10^{-2} Pa auf;

— der Wirkstoff ist ein Pulver, das einen nennenswerten Anteil an Teilchen mit einem Durchmesser von < 50 μm (>1 % Gewichtsanteil) aufweist;

— der Wirkstoff ist in Mitteln enthalten, die ein Pulver sind oder durch Besprühen ausgebracht werden.

Die Untersuchung ist als Kopf-/Nasenexposition durchzuführen, es sei denn, eine Ganzkörperexposition ist gerechtfertigt.

5.2.4. *Hautreizung*

Die Untersuchung muss Aufschluss über das Hautreizungspotenzial des Wirkstoffs einschließlich gegebenenfalls der potenziellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen geben.

Vor Durchführung von In-vivo-Untersuchungen im Hinblick auf Verätzungen/Reizungen durch den Wirkstoff ist die Beweiskraft der bereits vorhandenen einschlägigen Daten zu gewichten. Sofern dazu nicht genügend Daten zur Verfügung stehen, können diese mit Hilfe sequenzieller Tests gewonnen werden.

Bei dieser Teststrategie ist ein gestuftes Verfahren anzuwenden:

1) Bewertung des Hautverätzungspotenzials mit Hilfe einer validierten In-vitro-Testmethode,

2) Bewertung des Hautreizungspotenzials mit Hilfe einer validierten In-vitro-Testmethode (z. B. anhand von Modellen mit menschlicher Haut),

3) zunächst In-vivo-Hautreizungstest an einem einzigen Tier, und wenn keine schädlichen Auswirkungen festgestellt werden,

4) Bestätigungstest an ein oder zwei weiteren Tieren.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Ergebnisse der Untersuchung der Hautreizung des Wirkstoffs sind stets vorzulegen. Liegt eine Untersuchung zur dermalen Toxizität vor, aus der hervorgeht, dass bei einer Höchstdosierung von 2 000 mg/kg Körpergewicht im Versuch keine Hautreizung aufgetreten ist, kann auf Untersuchungen zur Hautreizung verzichtet werden.

5.2.5. *Augenreizung*

Die Untersuchung muss Aufschluss über das Augenreizungspotenzial des Wirkstoffs einschließlich gegebenenfalls der potenziellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen geben.

Vor Durchführung von In-vivo-Untersuchungen im Hinblick auf Verätzungen/Reizungen des Auges durch den Wirkstoff ist die Beweiskraft der bereits vorhandenen einschlägigen Daten zu gewichten. Sofern dazu nicht genügend Daten zur Verfügung stehen, können diese mit Hilfe sequenzieller Tests gewonnen werden.

Bei dieser Teststrategie ist ein gestuftes Verfahren anzuwenden:

1) In-vitro-Test auf Hautreizungen/-verätzungen, um eine Prognose zum Augenreizungs-/Augenverätzungspotenzial abgeben zu können,

2) Durchführung eines validierten oder akzeptierten In-vitro-Tests zu Augenreizungen, um stark augenreizende/augenverätzende Stoffe zu identifizieren (z. B. Trübungs- und Durchlässigkeitstest an der isolierten Rinderhornhaut (BCOP), Test am isolierten Hühnerauge (ICE), Test

▼B

am isolierten Kaninchenauge (IRE), Hühnerei-Test an der Chorion-Allantois-Membran (HET-CAM)), und im Fall negativer Befunde Bewertung des Augenreizungspotenzials mit Hilfe einer In-vitro-Testmethode zur Identifizierung nichtreizender und reizender Stoffe, und falls nicht verfügbar,

3) zunächst In-vivo-Augenreizungstest an einem einzigen Tier, und wenn keine schädlichen Auswirkungen festgestellt werden,

4) Bestätigungstest an ein oder zwei weiteren Tieren.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Das Augenreizungspotential des Wirkstoffs ist immer zu untersuchen, es sei denn, nach in den Untersuchungsmethoden angegebenen Kriterien ist mit gravierenden Augenreizungen zu rechnen.

5.2.6. *Hautsensibilisierung*

Die Untersuchung soll hinreichend Angaben liefern, damit das Hautsensibilisierungspotenzial des Wirkstoffs bewertet werden kann.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung ist immer durchzuführen, es sei denn, der Wirkstoff ist bekanntlich ein hautsensibilisierender Stoff. Es ist der lokale Test an Lymphknoten (LLNA) durchzuführen, gegebenenfalls auch in seiner reduzierten Form. Falls der LLNA nicht durchgeführt werden kann, ist dies zu begründen und der Meerschweinchen-Maximierungstest durchzuführen. Steht ein Test mit Meerschweinchen (Maximierungstest oder Bühler-Test) zur Verfügung, der den OECD-Leitlinien entspricht und ein klares Ergebnis liefert, so sind aus Gründen des Tierschutzes keine weiteren Tests durchzuführen.

Da ein bekanntlich hautsensibilisierender Wirkstoff eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen kann, sollte eine mögliche Sensibilisierung der Atemwege berücksichtigt werden, wenn entsprechende Tests verfügbar sind oder wenn es Hinweise auf eine Sensibilisierung der Atemwege gibt.

5.2.7. *Fototoxizität*

Die Untersuchung muss Aufschluss geben über das Potenzial bestimmter Wirkstoffe, in Kombination mit Licht Zytotoxizität zu induzieren, beispielsweise Wirkstoffe, die nach systemischer Verabreichung und Verbreitung auf der Haut in vivo fototoxisch sind, und Wirkstoffe, die nach dermaler Anwendung fototoxische Wirkung (Fotoirritation) zeigen. Bei der Untersuchung der potenziellen Exposition des Menschen ist ein positives Ergebnis zu berücksichtigen.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Ein In-vitro-Versuch ist erforderlich, wenn der Wirkstoff elektromagnetische Strahlung im Bereich 290-700 nm absorbiert und durch direkten Kontakt oder systemische Verbreitung die Augen oder dem Licht ausgesetzte Hautpartien erreichen kann.

Ist der molare Extinktionskoeffizient/Absorptionskoeffizient des Wirkstoffs im UV- bzw. sichtbaren Spektralbereich kleiner als 10 L × mol^{-1} × cm^{-1}, so ist kein In-vitro-Versuch erforderlich.

5.3. **Kurzzeittoxizität**

Untersuchungen zur Kurzzeittoxizität müssen Aufschluss über die Wirkstoffmenge geben, die unter Testbedingungen ohne schädliche Auswirkungen toleriert werden kann, und sie müssen deutlich machen, welche Gesundheitsgefahren bei höherer Dosierung auftreten. Solche Untersuchungen geben Aufschluss über die Risiken für Personen, die den Wirkstoff enthaltende Pflanzenschutzmittel handhaben und anwenden, sowie von

▼B

anderen möglicherweise exponierten Gruppen. Untersuchungen auf Kurzzeittoxizität lassen insbesondere etwaige wiederholte Wirkungen des Wirkstoffs und die Risiken für möglicherweise exponierte Personen erkennen. Sie vermitteln außerdem Erkenntnisse, die zur Planung von Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Nutzen sind.

Die vorzulegenden und zu bewertenden Untersuchungen, Daten und Informationen müssen ausreichen, damit die Auswirkungen einer wiederholten Exposition gegenüber dem Wirkstoff identifiziert werden können; insbesondere müssen sie es ermöglichen, Folgendes zu bestimmen oder anzugeben:

a) den Zusammenhang zwischen Dosis und Schadwirkung;

b) die Toxizität des Wirkstoffs, nach Möglichkeit mit Angabe des NOAEL-Werts („No Observed Adverse Effect Level“ — Dosis ohne nachweisbare schädliche Wirkung);

c) die Zielorgane, soweit von Belang (auch Immunsystem, Nervensystem und endokrines System);

d) den zeitlichen Verlauf und die Merkmale der schädlichen Auswirkungen mit allen Einzelheiten von Verhaltensänderungen und möglichen pathologischen Befunden nach dem Tod;

e) spezifische schädliche Auswirkungen und pathologische Veränderungen;

f) gegebenenfalls Persistenz und Reversibilität bestimmter schädlicher Auswirkungen nach Einstellung der Verabreichung;

g) soweit möglich die Art der toxischen Wirkung;

h) die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen;

i) relevante kritische Endpunkte zu geeigneten Zeitpunkten, um erforderlichenfalls Referenzwerte festlegen zu können.

Bei Kurzzeituntersuchungen sind auch toxikokinetische Daten (d. h. Konzentration im Blut) anzugeben. Um Tierversuche einzusparen, können die Daten auch aus Studien zur Dosisfindung abgeleitet werden.

Werden in Kurzzeituntersuchungen Nervensystem, Immunsystem oder endokrines System gezielt bei Dosierungen untersucht, die keine merkliche Toxizität erkennen lassen, sind weitere Untersuchungen, darunter eine Funktionsprüfung, erforderlich (siehe Nummer 5.8.2).

5.3.1. *Orale Untersuchung über 28 Tage*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Sofern Ergebnisse von 28-Tage-Untersuchungen vorliegen, sind diese anzugeben.

5.3.2. *Orale Untersuchung über 90 Tage*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die kurzzeitige orale Toxizität des Wirkstoffs bei Nagetieren (90 Tage, in der Regel Ratten, die Wahl einer anderen Nagetierart ist zu begründen) und Nicht-Nagetieren (Toxizitätsuntersuchung bei Hunden über 90 Tage) ist stets anzugeben.

Bei der 90-Tage-Untersuchung sind etwaige neurotoxische und immuntoxische Wirkungen, Gentoxizität durch Bildung von Mikrokernen sowie möglicherweise mit Veränderungen im hormonalen System in Zusammenhang stehende Wirkungen sorgfältig zu prüfen.

▼B

5.3.3. *Andere Wege*

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Zur Bewertung des Risikos für Menschen sind von Fall zu Fall zusätzliche Hautuntersuchungen in Erwägung zu ziehen, es sei denn, der Wirkstoff ist ein extrem reizender Stoff.

Bei flüchtigen Wirkstoffen (Dampfdruck $>10^{-2}$ Pa) ist durch Expertenurteil (etwa auf der Grundlage von kinetischen Daten, die für den betreffenden Weg typisch sind) zu entscheiden, ob die Kurzzeituntersuchungen mittels inhalatorischer Exposition durchgeführt werden müssen.

5.4. **Gentoxizität**

Ziel der Prüfung auf Gentoxizität ist es,

— das gentoxische Potenzial vorherzusagen;

— in einer frühen Phase gentoxische Kanzerogene zu identifizieren;

— den Wirkungsmechanismus bestimmter Kanzerogene zu erklären.

Bei den In-vitro- oder In-vivo-Untersuchungen sind den Testbedingungen angemessene Dosierungen zu verwenden. Es ist ein gestuftes Verfahren zu wählen, wobei jeweils erst in Abhängigkeit von den auf einer Stufe erzielten Ergebnissen über die nächsthöhere Stufe entschieden wird.

Die Struktur eines Moleküls kann einen Hinweis auf besondere Testbedingungen für Fotomutagenität geben. Ist der molare Extinktionskoeffizient/Absorptionskoeffizient des Wirkstoffs und seiner Hauptmetaboliten im UV- bzw. sichtbaren Spektralbereich kleiner als 1 000 $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$, so ist kein Fotomutagenitätstest erforderlich.

5.4.1. In-vitro-Untersuchungen

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Folgende In-vitro-Mutagenitätstests sind durchzuführen: bakterielle Untersuchung auf Genmutation, kombinierter Test auf strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen an Säugetierzellen und Genmutationstest an Säugetierzellen.

Werden Genmutation und Klastogenität/Aneuploidie in einer Batterie von Ames- und In-vitro-Mikrokerntests (IVM) entdeckt, sind keine weiteren In-vitro-Untersuchungen erforderlich.

Gibt es bei einem In-vitro-Mikrokerntest Hinweise auf die Bildung von Mikrokernen, muss mit geeigneten Färbeverfahren weiter auf Aneugenität oder Klastogenität untersucht werden. Weitere Untersuchungen des aneugenen Effekts sind in Erwägung zu ziehen, um zu bestimmen, ob es genügend Beweise für einen Schwellenmechanismus und eine Schwellenkonzentration für den aneugenen Effekt gibt (vor allem bei Non-Disjunction).

Wirkstoffe, die in einer Dosisfindungsstudie deutliche bakteriostatische Merkmale aufwiesen, sind in zwei unterschiedlichen In-vitro-Untersuchungen an Säugetierzellen auf Genmutation zu testen. Wenn kein Ames-Test durchgeführt wird, ist dies zu begründen.

Wirkstoffe mit strukturellen Warnhinweisen (*structural alerts*), die in der Standardtestbatterie zu negativen Ergebnissen führten, sind weiter zu untersuchen, wenn die Standardtests für diese Warnungen nicht optimiert worden sind. Welche Änderungen noch an den Untersuchungen oder Untersuchungsplänen vorgenommen werden, hängt von den chemischen Merkmalen, der bekannten Reaktivität und den Stoffwechseldaten über den strukturell auffälligen Wirkstoff ab.

▼B

5.4.2. In-vivo-Untersuchungen an somatischen Zellen

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Wenn alle Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen negativ sind, ist mindestens eine In-vivo-Untersuchung mit nachgewiesener Exposition gegenüber dem Testgewebe (z. B. Daten über Zelltoxizität oder Toxikokinetik) durchzuführen, es sei denn, im Rahmen einer Untersuchung mit wiederholter Verabreichung (*repeat dose*) werden valide Daten aus einem In-vivo-Mikrokerntest generiert und dieser ist der geeignete Test zur Erfüllung dieser Datenanforderung.

Ein negatives Ergebnis bei der ersten In-vivo-Untersuchung an somatischen Zellen reicht als Garantie aus für Wirkstoffe, die in den drei In-vitro-Untersuchungen mit negativem Ergebnis getestet wurden.

Bei Wirkstoffen mit mehrdeutigem oder positivem Ergebnis in einer In-vitro-Untersuchung wird anhand aller einschlägigen Informationen und unter Festlegung desselben Endpunkts wie bei der In-vitro-Untersuchung von Fall zu Fall entschieden, welche Untersuchungen noch durchgeführt werden.

Ist die Klastogenität bei der In-vitro-Untersuchung der Chromosomenaberration in Säugetierzellen oder dem In-vitro-Mikrokerntest positiv, ist eine In-vivo-Untersuchung auf Klastogenität an somatischen Zellen (z. B. Metaphasen-Analyse in Nagetierknochenmark oder Mikrokerntest bei Nagetieren) durchzuführen.

Ist der In-vitro-Mikrokerntest auf nummerische Chromosomenaberrationen an Säugetierzellen positiv oder werden bei der In-vitro-Untersuchung von Säugetier-Chromosomen nummerische Chromosomenveränderungen festgestellt, ist ein In-vivo-Mikrokerntest durchzuführen. Fällt dieser positiv aus, so ist mit einem geeigneten Färbeverfahren, etwa Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), auf Aneugenität oder Klastogenität zu untersuchen.

Fällt einer der In-vitro-Genmutationstests positiv aus, so ist die Induktion einer Genmutation in einem In-vivo-Test, etwa dem Genmutationsassay mit Soma- und Keimzellen transgener Nagetiere zu ermitteln.

Bei In-vivo-Gentoxizitätsuntersuchungen sind nur relevante Expositionswege und –methoden zu wählen (z. B. Beimischung in der Ernährung, Trinkwasser, Hautapplikation, Inhalation und Schlundsonde). Es muss zwingend nachgewiesen sein, dass das betreffende Gewebe über Expositionsweg und Anwendungsmethode, wie sie gewählt wurden, erreicht wird. Andere Methoden der Exposition (etwa intraperitoneale/subkutane Injektion), die zu abnormalen Erscheinungen in Kinetik, Verteilung und Stoffwechsel führen können, dürfen nur in begründeten Fällen angewandt werden.

Es ist zu erwägen, einen In-vivo-Test als Teil einer der in Nummer 5.3 beschriebenen Kurzzeit- Toxizitätsuntersuchungen durchzuführen.

5.4.3. In-vivo-Untersuchungen an Keimzellen

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Über die Notwendigkeit der Durchführung dieser Untersuchungen ist unter Berücksichtigung von Daten über Toxikokinetik, Verwendung und die erwartete Exposition zu entscheiden.

Bei den meisten der als In-vivo-Mutagene somatischer Zellen erkannten Wirkstoffe sind keine weiteren Gentoxitätstests erforderlich, da sie als potenzielle gentoxische Kanzerogene und potenzielle Keimzellenmutagene betrachtet werden.

▼B

In besonderen Fällen können Keimzellenuntersuchungen durchgeführt werden, um nachzuweisen, ob ein Mutagen einer somatischen Zelle ein Keimzellenmutagen ist oder nicht.

Bei der Wahl des geeigneten Tests ist die Art der in früheren Untersuchungen erzeugten Mutation, vor allem Genveränderungen oder numerische bzw. strukturelle Chromosomenveränderungen, zu berücksichtigen.

Eine Untersuchung auf DNA-Addukte in Gonadenzellen kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

5.5. **Langzeittoxizität und Kanzerogenität**

Die Ergebnisse der durchgeführten und vorgelegten Langzeituntersuchungen müssen zusammen mit anderen relevanten Daten und Informationen über den Wirkstoff ausreichen, die Auswirkungen nach wiederholter Exposition gegenüber dem Wirkstoff festzustellen, und vor allem,

— schädliche Auswirkungen durch die langfristige Exposition gegenüber dem Wirkstoff festzustellen;

— soweit von Belang die Zielorgane zu identifizieren;

— die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestimmen;

— den NOAEL-Wert und erforderlichenfalls andere geeignete Referenzpunkte zu bestimmen.

Entsprechend müssen die Ergebnisse der Kanzerogenitätsuntersuchungen zusammen mit anderen relevanten Daten und Informationen über den Wirkstoff ausreichen, die Gefahren für den Menschen nach wiederholter Exposition gegenüber dem Wirkstoff zu bewerten, und vor allem,

a) kanzerogene Auswirkungen durch die langfristige Exposition gegenüber dem Wirkstoff festzustellen;

b) Tierart, Geschlecht und Organe zu bestimmen, die von den induzierten Tumoren befallen werden;

c) die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestimmen;

d) nach Möglichkeit die höchste Dosierung zu bestimmen, bei der keine kanzerogene Wirkung auftritt;

e) nach Möglichkeit die Wirkungsweise und die Relevanz festgestellter kanzerogener Effekte für den Menschen zu bestimmen.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Langzeittoxität und –kanzerogenität aller Wirkstoffe ist zu bestimmen. Wird unter außergewöhnlichen Bedingungen geltend gemacht, dass solche Untersuchungen nicht erforderlich sind, ist dies ausführlich zu begründen.

Versuchsbedingungen

Der Wirkstoff ist in Langzeituntersuchungen (zwei Jahre) an Ratten auf orale Toxizität und Kanzerogenität zu prüfen; nach Möglichkeit sind diese Untersuchungen zu kombinieren.

▼B

Eine zweite Untersuchung des Wirkstoffs auf Kanzerogenität ist an Mäusen durchzuführen, es sei denn, es kann wissenschaftlich nachgewiesen werden, dass dies nicht erforderlich ist. In diesem Fall können anstelle einer zweiten Kanzerogenitätsuntersuchung wissenschaftlich validierte alternative Kanzerogenitätsmodelle herangezogen werden.

Zeigen vergleichende Stoffwechseldaten, dass weder Ratten noch Mäuse als Modell für die Bewertung des Krebsrisikos beim Menschen geeignet sind, ist eine andere Tierart zu wählen.

Experimentelle Daten, auch über die mögliche Wirkungsweise des Stoffs und die Relevanz für den Menschen, sind vorzulegen, wenn davon ausgegangen wird, dass die kanzerogene Wirkungsweise nicht gentoxisch ist.

Vorgelegte historische Kontrolldaten müssen sich auf dieselbe Tierart und denselben Stamm beziehen, unter ähnlichen Bedingungen im selben Labor erzeugt worden sein und aus gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen stammen. Weitere historische Kontrolldaten von anderen Laboratorien können als Zusatzinformation getrennt angegeben werden.

Die vorgelegten historischen Kontrolldaten müssen Folgendes umfassen:

a) Angaben zu Tierart und Stamm, Name des Lieferanten, Identität der Kolonie, wenn der Lieferant verschiedene Standorte hat;

b) Name des Labors und Zeitpunkte der Untersuchung;

c) Beschreibung der allgemeinen Haltungsbedingungen der Tiere, mit Angaben zu Art, Marke und nach Möglichkeit Menge des verzehrten Futters;

d) Angaben zu Alter (ungefähr, in Tagen) und Gewicht der Kontrolltiere bei Untersuchungsbeginn und bei der Tötung bzw. beim Verenden.

e) Beschreibung des während oder am Ende der Untersuchung beobachteten Mortalitätsmusters der Kontrollgruppe und sonstige relevante Beobachtungen (Krankheiten, Infektionen usw.);

f) Name des Labors und der Wissenschaftler, die die pathologischen Daten aus der Untersuchung gesammelt und ausgewertet haben;

g) eine Erklärung zur Art der Tumoren, die eventuell für die Erzeugung von Inzidenzdaten kombiniert wurden.

Die historischen Kontrolldaten sind für jede Untersuchung getrennt vorzulegen und müssen absolute Werte plus Prozentangaben und relative oder umgerechnete Werte enthalten, wenn diese für die Bewertung hilfreich sind. Kombinierte oder zusammenfassende Daten müssen Angaben zu Wertbereich, Mittelwert, Median und gegebenenfalls Standardabweichung enthalten.

Die untersuchten Dosen, auch die untersuchte Höchstdosis, sind auf der Grundlage der Ergebnisse von Kurzzeituntersuchungen und auf der Grundlage von Stoffwechseldaten und toxikokinetischen Daten, sofern diese bei der Planung der betreffenden Untersuchungen vorliegen, auszuwählen. Bei der Auswahl der Dosis sollten toxikokinetische Daten wie die anhand der systemischen Verfügbarkeit des Wirkstoffs bzw. seiner Metaboliten gemessene Absorptionssättigung geprüft werden.

▼B

Erhebliche Toxizität verursachende Dosen gelten für die angestrebten Bewertungen als nicht relevant. In Langzeituntersuchungen ist die Bestimmung der Konzentration des Wirkstoffs im Blut (beispielsweise ca. T_{max}) in Erwägung zu ziehen.

Die Inzidenz gut- und bösartiger Tumoren ist bei der Datenerhebung und Berichtserstellung getrennt zu erfassen. Andersartige, nicht miteinander zusammenhängende Tumoren (gut- und bösartige), die im selben Organ auftreten, dürfen bei der Berichterstattung nicht zusammen behandelt werden.

Im Interesse der Eindeutigkeit ist in der Nomenklatur und in der Beschreibung der Tumoren die herkömmliche histopathologische Terminologie zu verwenden, die bei den Untersuchungen üblich ist, beispielsweise diejenige, die das Internationale Krebsforschungszentrum in seinen Veröffentlichungen benutzt. Das verwendete System muss genannt werden.

Das zur histopathologischen Untersuchung ausgesuchte biologische Material muss auch Material enthalten, das Aufschluss geben soll über bei der makroskopisch-pathologischen Untersuchung festgestellte Läsionen. Soweit für die Erklärung von Wirkungsmechanismen erforderlich und verfügbar, können spezielle histologische (Färbe-)Verfahren, histochemische Verfahren und Elektronenmikroskopuntersuchungen von Nutzen sein; dabei erzielte Ergebnisse sind anzugeben.

5.6. **Reproduktionstoxizität**

Mögliche Auswirkungen auf die Reproduktionsphysiologie und die Entwicklung der Nachkommen sind im Hinblick auf folgende Aspekte zu untersuchen und anzugeben:

— Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsfunktion oder -fähigkeit, beispielsweise durch Veränderungen bei Östruszyklus oder Paarungsverhalten, sowie jeder Aspekt der Spermatogenese oder Oogenese, Hormonaktivität oder körperlichen Reaktion, der in die Befruchtungsfähigkeit, die Befruchtung selbst oder die Entwicklung des befruchteten Eis bis einschließlich zur Implantation eingreifen würde.

— Schädliche Auswirkungen auf die Nachkommenschaft, beispielsweise Beeinträchtigungen der normalen Entwicklung, sowohl vor als auch nach der Geburt. Dies schließt auch morphologische Fehlbildungen ein, beispielsweise Anogenitalabstand, Brustwarzenretention und funktionale Störungen (etwa reproduktive und neurologische Effekte).

Über mehrere Generationen akzentuierte Effekte sind anzugeben.

In einer zweiten Stufe sind der Wirkstoff und seine relevanten Metaboliten in Milch zu messen, wenn einschlägige Auswirkungen bei den Nachkommen beobachtet wurden oder zu erwarten sind (z. B. aus einer Dosisfindungsstudie).

Mögliche neurotoxische und immuntoxische Auswirkungen und möglicherweise mit Veränderungen des hormonalen Systems im Zusammenhang stehende Auswirkungen sind sorgfältig zu prüfen und anzugeben.

Bei den Untersuchungen sind alle verfügbaren und relevanten Daten zu berücksichtigen, auch die Ergebnisse allgemeiner Toxizitätsuntersuchungen, wenn sie relevante Parameter (z. B. Spermauntersuchungen, Östruszyklus, Histopathologie der Fortpflanzungsorgane) enthalten; dies gilt auch für Erkenntnisse über strukturelle Analoge des Wirkstoffs.

Während die Standard-Bezugsdaten für die Beurteilung der behandlungsbedingten Reaktionen die gleichzeitig erhobenen Kontrolldaten sind, können historische Kontrolldaten bei der Interpretation von bestimmten Reproduktionsuntersuchungen hilfreich sein. Vorgelegte historische Kontrolldaten müssen sich auf dieselbe Tierart und denselben Stamm beziehen, unter ähnlichen Bedingungen im selben Labor erzeugt worden sein und aus gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen stammen.

▼B

Die vorgelegten historischen Kontrolldaten müssen Folgendes umfassen:

a) Angaben zu Tierart und Stamm, Name des Lieferanten, Identität der Kolonie, wenn der Lieferant verschiedene Standorte hat;

b) Name des Labors und Zeitpunkte der Untersuchung;

c) Beschreibung der allgemeinen Haltungsbedingungen der Tiere, mit Angaben zu Art, Marke und nach Möglichkeit Menge des verzehrten Futters;

d) Angaben zu Alter (ungefähr, in Tagen) und Gewicht der Kontrolltiere bei Untersuchungsbeginn und bei der Tötung bzw. beim Verenden.

e) Beschreibung des während oder am Ende der Untersuchung beobachteten Mortalitätsmusters der Kontrollgruppe und sonstige relevante Beobachtungen (Krankheiten, Infektionen usw.);

f) Name des Labors und der Wissenschaftler, die die pathologischen Daten aus der Untersuchung gesammelt und ausgewertet haben.

Die historischen Kontrolldaten sind für jede Untersuchung getrennt vorzulegen und müssen absolute Werte plus Prozentangaben und relative oder umgerechnete Werte enthalten, wenn diese für die Bewertung hilfreich sind. Kombinierte oder zusammenfassende Daten müssen Angaben zu Wertbereich, Mittelwert, Median und gegebenenfalls Standardabweichung enthalten.

Um nützliche Informationen im Konzept und bei der Auswertung von Entwicklungstoxizitätsstudien zu erhalten, können Informationen über die Konzentration des Wirkstoffs im Blut von Elterntieren und Föten/Nachkommen in Untersuchungen auf höherer Stufe einbezogen und angegeben werden.

5.6.1. *Untersuchungen über mehrere Generationen*

Die vorgelegten Mehrgenerationsuntersuchungen müssen zusammen mit anderen relevanten Daten und Informationen ausreichen, die Auswirkungen auf die Fortpflanzung nach wiederholter Exposition gegenüber dem Wirkstoff festzustellen, und vor allem,

a) direkte und indirekte Auswirkungen auf die Fortpflanzung durch die Exposition gegenüber dem Wirkstoff festzustellen;

b) andere schädliche Auswirkungen festzustellen, die bei geringeren Dosierungen als in Untersuchungen der kurzfristigen und chronischen Toxizität auftreten;

c) die NOAEL-Werte für parentale Toxizität, Reproduktionsergebnis und Entwicklung der Jungtiere zu bestimmen.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Eine mindestens zwei Generationen umfassende Untersuchung der Reproduktionstoxizität bei Ratten ist vorzulegen.

Die erweiterte Reproduktionstoxizitätsuntersuchung der OECD kann als Alternative zur Mehrgenerationsuntersuchung in Betracht gezogen werden.

▼B

Wo dies für eine bessere Auswertung der Auswirkungen auf die Fortpflanzung erforderlich ist und diese Informationen noch nicht vorliegen, können zusätzliche Untersuchungen angefordert werden, um Erkenntnisse über das betroffene Geschlecht und die möglichen Mechanismen zu gewinnen.

5.6.2. *Untersuchungen auf Entwicklungstoxizität*

Die vorgelegten Untersuchungen auf Entwicklungstoxizität müssen zusammen mit anderen relevanten Daten und Informationen ausreichen, die Auswirkungen auf die Embryonal- und Fetalentwicklung nach wiederholter Exposition gegenüber dem Wirkstoff zu beurteilen, und vor allem,

a) direkte und indirekte Auswirkungen auf die Embryonal- und Fetalentwicklung durch die Exposition gegenüber dem Wirkstoff festzustellen;

b) um jegliche maternale Toxizität festzustellen;

c) die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Muttertier und Nachkommenschaft zu ermitteln;

d) die NOAEL-Werte für maternale Toxizität und Jungtierentwicklung zu ermitteln;

e) mehr Informationen über schädliche Auswirkungen bei trächtigen gegenüber nicht trächtigen Weibchen zu erhalten;

f) mehr Informationen über eine etwaige Verstärkung allgemeiner toxischer Auswirkungen auf trächtige Tiere zu erhalten.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Untersuchungen auf Entwicklungstoxizität sind immer durchzuführen.

Versuchsbedingungen

Die Entwicklungstoxizität ist an Ratten und Kaninchen auf oralem Weg zu bestimmen. Die Rattenstudie entfällt, wenn die Entwicklungstoxizität als Teil einer erweiterten Eingenerationsuntersuchung der Reproduktionstoxizität angemessen beurteilt wurde.

Bei der Bewertung des Risikos für den Menschen können weitere Wege nützlich sein. Fehlbildungen und Variationen sind sowohl getrennt als auch kombiniert anzugeben, und zwar so, dass alle relevanten Veränderungen, die als typisches Muster bei einzelnen Föten beobachtet werden oder die für verschiedene Schweregrade derselben Art von Veränderung stehen, präzise angegeben werden.

Im Bericht sind die Kriterien für die Diagnose der Fehlbildungen und Variationen anzugeben. Nach Möglichkeit ist bei der Terminologie das derzeit im Aufbau befindliche Glossar der internationalen Föderation der Gesellschaften für Teratologie zu berücksichtigen.

Wenn Beobachtungen in anderen Untersuchungen oder die Wirkungsweise der Testsubstanz dies angezeigt erscheinen lassen, können weitere Untersuchungen oder Informationen erforderlich sein, um Aufschluss über die postnatale Manifestation von Auswirkungen zu geben, beispielsweise die Entwicklungsneurotoxizität.

▼B

5.7. **Neurotoxizität**

5.7.1. *Untersuchungen auf Neurotoxizität bei Nagetieren*

Die durch Untersuchungen auf Neurotoxizität bei Nagetieren gewonnenen Daten müssen ausreichen, damit die potenzielle Neurotoxizität des Wirkstoffs (neurologische Verhaltensstörungen und neuropathologischer Wirkungen) nach einmaliger und wiederholter Exposition bewertet werden kann.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Solche Untersuchungen sind durchzuführen bei Wirkstoffen, die in ihrer Struktur neurotoxisch wirksamen Stoffen ähneln oder mit ihnen verwandt sind sowie bei Wirkstoffen, die in Toxizitätsstudien bei Dosierungen, die nicht mit einer ausgeprägten Toxizität in Verbindung gebracht werden, spezifische Hinweise auf potenzielle Neurotoxizität, neurologische Zeichen oder neuropathologische Läsionen induzieren. Solche Untersuchungen sind auch bei Stoffen mit einer neurotoxischen Wirkungsweise der Schädlingsbekämpfung in Erwägung zu ziehen.

Es ist zu erwägen, bei routinemäßigen toxikologischen Untersuchungen auch die Neurotoxizität zu ermitteln.

5.7.2. *Untersuchungen auf verzögerte Polyneuropathie*

Die bei Untersuchungen auf verzögerte Polyneuropathie gewonnenen Daten müssen ausreichen, damit bewertet werden kann, ob der Wirkstoff nach akuter und wiederholter Exposition verzögerte Polyneuropathie hervorrufen kann. Eine Untersuchung bei wiederholter Exposition ist nur erforderlich, wenn es Anzeichen dafür gibt, dass die Verbindung akkumuliert und es zu einer deutlichen Hemmung von neurotoxischer Esterase (Neuropathy Target Esterase) oder klinischen/histopathologischen Anzeichen verzögerter Polyneuropathie bei etwa LD_{50}, Henne, im Einzeldosistest, kommt.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Diese Untersuchungen sind durchzuführen bei Wirkstoffen, die in ihrer Struktur Stoffen ähneln, die verzögerte Polyneuropathie auslösen können, beispielsweise organische Phosphorverbindungen, oder mit ihnen verwandt sind.

5.8. **Andere toxikologische Untersuchungen**

5.8.1. *Toxizitätsuntersuchungen an Metaboliten*

Zusätzliche Untersuchungen, die sich auf andere Stoffe als den Wirkstoff beziehen, werden nicht routinemäßig verlangt. Über zusätzliche Untersuchungen wird von Fall zu Fall entschieden.

Unterscheiden sich Metaboliten von Pflanzen oder in Tierprodukten, Böden, Grundwasser und Luft als Ergebnis von Stoffwechselvorgängen oder anderen Prozessen von denjenigen in den Versuchstieren oder werden in geringen Anteilen in den Tieren festgestellt, so sind von Fall zu Fall weitere Untersuchungen erforderlich, wobei die Menge des Metaboliten und die chemische Struktur des Metaboliten gegenüber der Ausgangsverbindung zu berücksichtigen sind.

5.8.2. *Zusätzliche Untersuchungen zum Wirkstoff*

Zusätzliche Untersuchungen sind dann durchzuführen, wenn sie zur weiteren Klärung der beobachteten Wirkungen erforderlich sind; dabei sind die Ergebnisse der verfügbaren Studien über Toxikologie und Metabolismus und die Hauptaufnahmewege zu berücksichtigen. Diese können umfassen:

a) Untersuchungen von Absorption, Verteilung, Ausscheidungen und Stoffwechsel bei einer zweiten Tierart;

▼B

b) Untersuchung des immuntoxischen Potenzials;

c) eine gezielte Einzeldosisuntersuchung zur Gewinnung geeigneter akuter Referenzwerte (ARfD, aAOEL);

d) Untersuchungen mit anderen Verabreichungswegen;

e) Untersuchung des kanzerogenen Potenzials;

f) Untersuchung von Mischungseffekten.

Die erforderlichen Untersuchungen sind je nach Untersuchungsparameter und Untersuchungszielen fallweise zu konzipieren.

5.8.3. *Endokrinschädliche Eigenschaften*

Gibt es Hinweise darauf, dass der Wirkstoff Eigenschaften hat, die eine Schädigung des endokrinen Systems verursachen können, werden zusätzliche Informationen oder spezifische Studien verlangt,

— um die Wirkungsart/den Wirkungsmechanismus zu erklären;

— um ausreichende Belege für relevante schädliche Auswirkungen zu erhalten.

Die erforderlichen Untersuchungen sind je nach Untersuchungsparameter und Untersuchungszielen fallweise und unter Berücksichtigung von EU- oder internationalen Leitlinien zu konzipieren.

5.9. **Medizinische Daten**

Soweit verfügbar und unbeschadet des Artikels 10 der Richtlinie 98/24/EG des Rates [1] sind praxisbezogene Daten und Angaben, die zum Erkennen von Vergiftungssymptomen von Belang sind, sowie Daten und Angaben über die Wirksamkeit von Erste-Hilfe- und therapeutischen Maßnahmen vorzulegen. Diese Daten und Angaben müssen auch Berichte über Untersuchungen zur Entwicklung von Antidoten oder zur Sicherheitspharmakologie umfassen. Soweit von Belang, muss auch die Wirksamkeit potenzieller Gegengifte ermittelt und angegeben werden.

Daten und Angaben über die Auswirkungen der Exposition von Menschen sind, soweit sie verfügbar sind, hinzuzuziehen, um die Validität von Extrapolationen und Schlussfolgerungen in Bezug auf Zielorgane, Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Umkehrbarkeit von Schadwirkungen bestätigen zu können. Solche Daten werden unter Umständen nach Exposition bei Berufsunfällen oder Suizidversuchen durch Vergiften erhoben und sind bei Verfügbarkeit vorzulegen.

5.9.1. *Ärztliche Überwachung des Personals in den Herstellungsbetrieben und Monitoring-Untersuchungen*

Berichte über Programme zur gesundheitlichen Überwachung des Personals und zu Monitoring-Untersuchungen sind mit genauen Angaben zum Programmkonzept, zur Zahl der vom Programm erfassten exponierten Personen, zur Art ihrer Exposition gegenüber dem Wirkstoff und zur Exposition gegenüber anderen potenziell gefährlichen Stoffen vorzulegen. Nach Möglichkeit enthalten diese Berichte Daten, die etwas über den Wirkungsmechanismus des Stoffes aussagen. Soweit verfügbar enthalten diese Berichte Daten von Personen, die dem Wirkstoff im Herstellungsbetrieb oder bei bzw. nach seiner Anwendung ausgesetzt sind (beispielsweise aus Monitoring-Untersuchungen von Betriebspersonal, Arbeitnehmern, Anwohnern, umstehenden Personen oder Unfallopfern). Verfügbare

[1] ABl. L 131 vom 5.5.1998, S. 11.

▼B

Informationen über Gesundheitsschäden, auch allergische Reaktionen, bei Arbeitnehmern und anderen Personen, die dem Wirkstoff ausgesetzt sind, sind mit Angaben zu den Zwischenfällen, soweit von Belang, vorzulegen. Häufigkeit, Ausmaß und Dauer der Exposition, die festgestellten Symptome sowie andere maßgebliche klinische Befunde sind im Einzelnen zu beschreiben.

5.9.2. *Am Menschen erhobene Daten*

Soweit verfügbar, sind Berichte über Untersuchungen mit Menschen, z. B. zur Toxikokinetik und zum Stoffwechsel oder zu Hautreizung und –sensibilisierung vorzulegen.

Generell müssen sich die Referenzwerte auf Tierversuche stützen; wenn aber geeignete, wissenschaftlich fundierte und nach ethischen Grundsätzen erhobene Humandaten verfügbar sind, aus denen hervorgeht, dass Menschen empfindlicher sind und dies niedrigere gesetzliche Grenzwerte zur Folge hat, sind diese Daten den Daten aus Tierversuchen vorzuziehen.

5.9.3. *Direkte Beobachtungen*

Verfügbare Berichte aus der offen zugänglichen Literatur über klinische Fälle und unfallbedingte Vergiftungen, ob sie aus Fachzeitschriften stammen oder ob es sich um offizielle Berichte handelt, sind zusammen mit den Berichten über etwaige Folgeuntersuchungen einzureichen. Diese Berichte müssen, soweit verfügbar, ausführliche Beschreibungen von Art, Ausmaß und Dauer der Exposition, der klinischen Symptome, der Erste-Hilfe- und therapeutischen Maßnahmen sowie der durchgeführten Messungen und Beobachtungen enthalten.

Solche Dokumentationen sind zu verwenden, soweit sie detailliert genug sind, um die Zulässigkeit der Übertragung vom Tier auf den Menschen zu bestätigen und unerwartete schädliche Auswirkungen beim Menschen festzustellen.

5.9.4. *Epidemiologische Untersuchungen*

Soweit verfügbar sind relevante epidemiologische Untersuchungen vorzulegen.

5.9.5. *Vergiftungsdiagnose (Bestimmung des Wirkstoffs und der Metaboliten), spezifische Vergiftungssymptome, klinische Versuche*

Soweit verfügbar, muss eine eingehende Beschreibung der klinischen Anzeichen und Vergiftungssymptome mit den frühen Anzeichen und Symptomen und allen für die Diagnose wichtigen Einzelheiten zu klinischen Versuchen, vorgelegt werden; sie muss genaue Einzelheiten zum zeitlichen Verlauf der oralen Aufnahme, zur dermalen Exposition oder zur Inhalation verschiedener Wirkstoffmengen enthalten.

5.9.6. *Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, Antidote, ärztliche Behandlung*

Die Erste-Hilfe-Maßnahmen im Falle einer (tatsächlichen bzw. vermuteten) Vergiftung sowie einer Augenkontaminierung sind anzugeben. Die Art der therapeutischen Behandlung für den Fall der Vergiftung oder Augenkontaminierung einschließlich des Einsatzes von Antidoten, soweit verfügbar, ist vollständig zu beschreiben. Soweit sie von Belang sind, müssen Informationen zur praktischen Erfahrung mit der Wirksamkeit alternativer Behandlungsarten vorgelegt werden; wo solche nicht vorhanden und verfügbar sind, sind theoretische Erkenntnisse anzugeben. Durch Behandlungsvorschriften bedingte Kontraindikationen, insbesondere bezüglich „allgemeiner Gesundheitsprobleme und –bedingungen“, sind zu beschreiben.

▼B

5.9.7. *Zu erwartende Vergiftungserscheinungen*

Soweit bekannt, sind Art und Dauer der zu erwartenden Auswirkungen nach einer Vergiftung zu beschreiben. Diese Beschreibung berücksichtigt die Auswirkungen von

— Art, Ausmaß und Dauer der Exposition oder oralen Aufnahme und

— verschiedenen Zeitabständen zwischen Exposition oder oraler Aufnahme und Beginn der Behandlung.

ABSCHNITT 6

Rückstände in oder auf behandelten Erzeugnissen, Lebensmitteln und Futtermitteln

6.1. **Lagerstabilität von Rückständen**

In Untersuchungen zur Lagerstabilität von Rückständen ist vor der Analyse die Stabilität von Rückständen in Pflanzen, Pflanzenerzeugnissen und Erzeugnissen tierischen Ursprungs während der Lagerung zu ermitteln.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Sofern die Proben innerhalb von 24 Stunden nach der Probenahme eingefroren werden und eine Verbindung nicht bekanntermaßen flüchtig oder instabil ist, sind normalerweise keine Stabilitätsangaben über die Proben erforderlich, wenn diese innerhalb von 30 Tagen (bei radioaktiv markiertem Material 6 Monaten) nach der Probenahme extrahiert und analysiert werden.

Die Stabilität der Extrakte ist zu ermitteln, wenn die Extrakte nicht sofort analysiert werden.

Versuchsbedingungen

Untersuchungen mit nicht radioaktiv markierten Stoffen werden mit repräsentativen Substraten durchgeführt. Dies ist entweder an Proben von behandelten Kulturen oder Tieren mit gewachsenen Rückständen oder anhand von Versuchen mit zugesetztem Stoff möglich. In letzterem Fall werden Aliquote vorbereiteter Kontrollproben mit einer bekannten Menge eines chemischen Stoffs dotiert, bevor sie unter normalen Bedingungen gelagert werden.

Bei den Untersuchungen wird die Stabilität einzelner Komponenten der Rückstandsdefinition geprüft, die für die Risikobewertung relevant ist, wobei unter Umständen unterschiedliche Proben mit unterschiedlichen Analyten dotiert werden müssen. Bei unterschiedlichen Analysezielen (z. B. einzelne Verbindungen oder ein gemeinsamer Bestandteil) kann mehr als ein Datensatz für die Lagerstabilität benötigt werden.

Die Dauer der Stabilitätsuntersuchungen ist so festzulegen, dass die Lagerzeit der Proben oder Extrakte in den jeweiligen Untersuchungen berücksichtigt ist.

Es sind genaue Angaben über die Zubereitung der Proben und die Lagerungsbedingungen (Temperatur und Dauer) von Proben und Extrakten vorzulegen. Falls während der Lagerung ein signifikanter Abbau erfolgt (mehr als 30 %), ist zu erwägen, die Lagerungsbedingungen zu ändern oder die Proben vor der Analyse nicht zu lagern. Alle Untersuchungen bei unbefriedigenden Lagerungsbedingungen sind zu wiederholen.

Weiterhin sind Angaben über die Lagerstabilität der Probenextrakte erforderlich, sofern die Proben nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Extraktion analysiert werden.

▼B

Die Ergebnisse sind als nicht um die Wiederfindungsrate berichtigte absolute Werte in mg/kg und als prozentualer Anteil am nominell zugesetzten Stoff anzugeben.

6.2. **Metabolismus, Verteilung und Berechnung von Rückständen**

Vorzulegen sind Angaben zum Metabolismus, die repräsentativ sind für die aktuelle oder geplante gute landwirtschaftliche Praxis (GLP), sowie eine schematische Darstellung der Stoffwechselwege in Pflanzen und Tieren mit kurzer Erläuterung der Verteilung und der chemischen Reaktionen. Diese Untersuchungen sind mit einer oder mehreren radioaktiv markierten Formen des Wirkstoffs und, soweit von Belang, stereoisomeren Formen des Wirkstoffs und seiner Metaboliten durchzuführen. Bei Pflanzenextrakten kann ein anderer Ansatz gewählt werden, der entsprechend zu begründen ist.

Bei Pflanzen verfolgen diese Untersuchungen folgende Ziele:

a) Abschätzung der Gesamtrückstände in dem relevanten Teil der Kulturen zum Erntezeitpunkt nach der vorgesehenen Behandlung;

b) Bestimmung der wichtigsten Bestandteile des Gesamtrückstands;

c) Angabe der Verteilung der Rückstände in den relevanten Teilen der Kultur;

d) Quantifizierung der Hauptbestandteile des Rückstands und Ermittlung der Leistungsfähigkeit der Extraktionsverfahren für diese Bestandteile;

e) Charakterisierung und Quantifizierung konjugierter und gebundener Rückstände;

f) Angabe der Bestandteile, auf die in Rückstandsquantifizierungsuntersuchungen zu analysieren ist (Untersuchungen zu Rückständen in Kulturen);

Bei landwirtschaftlichen Nutztieren verfolgen diese Untersuchungen folgende Ziele:

a) Schätzung der Gesamtrückstände in essbaren tierischen Erzeugnissen;

b) Bestimmung der wichtigsten Bestandteile des Gesamtrückstands in essbaren tierischen Erzeugnissen;

c) Angabe der Verteilung der Rückstände in den relevanten essbaren tierischen Erzeugnissen;

d) Nachweis, ob ein Rückstand als fettlöslich eingestuft werden sollte oder nicht;

e) mengenmäßige Bestimmung des Gesamtrückstands in bestimmten tierischen Erzeugnissen (Milch oder Eier) und Ausscheidungen;

f) Quantifizierung der Hauptbestandteile des Rückstands und Ermittlung der Leistungsfähigkeit der Extraktionsverfahren für diese Bestandteile;

g) Charakterisierung und Quantifizierung konjugierter und gebundener Rückstände;

h) Angabe der Bestandteile, auf die in Rückstandsquantifizierungsuntersuchungen zu analysieren ist (Fütterungsversuche);

▼B

i) Gewinnung von Daten, anhand deren entschieden werden kann, ob Fütterungsversuche an zur Lebensmittelerzeugung gehaltenen Tieren erforderlich sind;

Die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen mit Geflügel, in der Regel Legehennen, sind auf sämtliches zur Lebensmittelerzeugung gehaltenes Geflügel zu extrapolieren, während die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen mit Wiederkäuern, in der Regel laktierende Ziegen, und erforderlichenfalls mit Schweinen auf alle als Nutztiere gehaltene Säugetiere zu extrapolieren sind.

Metaboliten, die zwar in ADME-Untersuchungen nicht gefunden oder nicht als Zwischenprodukte erklärt werden können, durchaus aber in Untersuchungen zu Metabolismus/Transformation festgestellt werden (Pflanzen, zur Lebensmittelerzeugung gehaltene Tiere, Verarbeitung und Folgekulturen), sind als relevant für die Verbraucherrisikobewertung zu betrachten, wenn nicht wissenschaftlich nachgewiesen werden kann (z. B. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, toxikologische Brückenstudien), dass sie trotz ihrer Konzentration für die Verbraucher kein potenzielles Risiko darstellen.

6.2.1. *Pflanzen*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Pflanzenuntersuchungen sind erforderlich, es sei denn, kein Teil der Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse wird als Lebensmittel oder Einzelfuttermittel verwendet oder es gilt eine Nullsituation in Bezug auf Rückstände (wie etwa bei Ködermitteln).

Versuchsbedingungen

Bei der Planung von Metabolismusuntersuchungen sind die vorgesehene Anwendungstechnik (z. B. Saatgutbehandlung, Spritzen auf den Boden/den Blattbestand, Eintauchen, Einnebeln) und die Eigenschaften des Wirkstoffs (z. B. systemische Eigenschaften oder Flüchtigkeit) zu berücksichtigen. Bei diesen Versuchen müssen Pflanzen verschiedener Kategorien von Kulturen untersucht werden, bei denen Pflanzenschutzmittel mit dem fraglichen Wirkstoff Anwendung finden sollen. Dazu werden die Kulturpflanzen einer der folgenden Kategorien zugeteilt:

a) Früchte (Kode F);

b) Wurzelkulturen (Code R);

c) Blattkulturen (Kode L);

d) Getreide/Gräser (Kode C/G);

e) Hülsenfrüchte und Ölsaaten (Kode P/O);

f) Sonstige.

Über die Einstufung einer Kultur in die Kategorie „Sonstige“ ist von Fall zu Fall zu entscheiden.

Für jede Art von Kulturgruppe, bei der eine Anwendung beabsichtigt ist, ist eine Metabolismusuntersuchung vorzulegen. Damit die Ergebnisse von Metabolismusuntersuchungen mit einem Wirkstoff auf alle Kulturgruppen extrapoliert werden können, sind Untersuchungen an mindestens drei repräsentativen Kulturen (aus allen Kulturgruppen außer „Sonstige“) erforderlich. Weisen die Ergebnisse dieser drei Untersuchungen auf vergleichbare Stoffwechselwege (qualitativ und in geringerem Maße quantitativ) hin, entfallen zusätzliche Untersuchungen. Weisen die Ergebnisse der verfügbaren Untersuchungen aus drei dieser Kategorien darauf hin, dass der Abbauweg nicht in allen drei Kategorien ähnlich ist, sind Untersuchungen mit den restlichen Kategorien außer „Sonstige“ vorzulegen.

▼B

Wird nur für eine Kulturgruppe die Zulassung beantragt, sind Metabolismusuntersuchungen bei einer Kultur dieser Gruppe ausreichend, solange diese für die Gruppe repräsentativ ist und der Stoffwechselweg erklärt wird.

Die Untersuchungen entsprechen den beabsichtigten Anwendungsmustern des Wirkstoffs, z. B. Behandlung von Blatt, Böden/Saatgut oder nach der Ernte. Wurden beispielsweise drei Untersuchungen mit Blattanwendungen durchgeführt, und es wird zu einem späteren Zeitpunkt eine Bodenanwendung (z. B. Saatgutbehandlung, Granulat, Bewässern des Bodens) beantragt, so ist mindestens eine zusätzliche Untersuchung mit Bodenanwendung erforderlich. Der Antragsteller erörtert mit den nationalen zuständigen Behörden, ob eine Blattuntersuchung durch eine Untersuchung nach der Ernte ersetzt werden kann.

Es ist eine Bewertung der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen hinsichtlich folgender Aspekte vorzulegen:

a) Aufnahmeweg (z. B. Blätter oder Wurzeln);

b) Bildung von Metaboliten und Abbauprodukten;

c) Verteilung von Rückständen auf relevante Pflanzenteile bei der Ernte (mit Schwerpunkt auf Lebens- und Futtermitteln);

d) Stoffwechselwege.

Wenn die Untersuchungen zeigen, dass der Wirkstoff, relevante Metaboliten oder Abbauprodukte von der Pflanze nicht aufgenommen werden, ist eine Begründung zu liefern.

6.2.2. *Geflügel*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Metabolismusuntersuchungen bei Geflügel sind vorzulegen, wenn das Pflanzenschutzmittel auf Pflanzen angewendet werden soll, deren Teile oder Erzeugnisse (auch nach Verarbeitung) an Geflügel verfüttert werden, und die erwartete Aufnahmemenge 0,004 mg/kg Körpergewicht/Tag ([1]) überschreitet.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen sind an Legehennen durchzuführen.

Die verabreichten Mengen entsprechen mindestens der theoretischen täglichen Höchstexposition aus allen vorgesehenen Anwendungen.

Können bei verabreichten Mengen von 10 mg/kg Futtermittel (Trockenmasse) keine Metaboliten festgestellt werden, so können größere Mengen verwendet werden.

Werden keine Fütterungsversuche durchgeführt, sind die Plateaugehalte in den Eiern in der Metabolismusuntersuchung nachzuweisen; dabei ist zu berücksichtigen, dass Plateaugehalte gewöhnlich spätestens 14 Tage nach Beginn der Verabreichung bei Legegeflügel auftreten.

([1]) mg/kg Körpergewicht/Tag = mg Wirkstoff/kg Körpergewicht der betreffenden Tierart/Tag.

▼B

6.2.3. *Laktierende Wiederkäuer*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Metabolismusuntersuchungen bei laktierenden Wiederkäuern sind vorzulegen, wenn das Pflanzenschutzmittel auf Kulturen angewendet werden soll, deren Teile oder Erzeugnisse (auch nach Verarbeitung) an Wiederkäuer verfüttert werden, und die erwartete Aufnahmemenge 0,004 mg/kg Körpergewicht/Tag überschreitet.

Versuchsbedingungen

Nach Möglichkeit werden die Untersuchungen bei laktierenden Ziegen durchgeführt, ansonsten bei laktierenden Kühen.

Die verabreichten Mengen entsprechen mindestens der theoretischen täglichen Höchstexposition aus allen vorgesehenen Anwendungen.

Können bei verabreichten Mengen von 10 mg/kg Futtermittel (Trockenmasse) die Hauptmetaboliten nicht festgestellt werden, so können größere Mengen verwendet werden.

Werden keine Fütterungsversuche durchgeführt, sind die Plateaugehalte in der Milch in der Metabolismusuntersuchung nachzuweisen; dabei ist zu berücksichtigen, dass Plateaugehalte gewöhnlich fünf bis sieben Tage nach Beginn der Verabreichung bei laktierenden Wiederkäuern auftreten.

6.2.4. *Schweine*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Metabolismusuntersuchungen bei Schweinen sind vorzulegen, wenn das Pflanzenschutzmittel auf Pflanzen angewendet wird, deren Teile oder Erzeugnisse (auch nach Verarbeitung) an Schweine verfüttert werden, wenn deutlich wird, dass sich die Stoffwechselwege bei Ratten und Wiederkäuern deutlich unterscheiden und wenn die erwartete Aufnahmemenge 0,004 mg/kg Körpergewicht/Tag überschreitet.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen sind an Schweinen durchzuführen.

Die verabreichten Mengen entsprechen mindestens der theoretischen täglichen Höchstexposition aus allen vorgesehenen Anwendungen.

Können bei verabreichten Mengen von 10 mg/kg Futtermittel (Trockenmasse) keine Metaboliten festgestellt werden, so können größere Mengen verwendet werden.

Die Dauer der Untersuchung entspricht der bei laktierenden Wiederkäuern.

6.2.5. *Fische*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Metabolismusuntersuchungen bei Fischen können verlangt werden, wenn das Pflanzenschutzmittel bei Kulturen angewendet wird, deren Teile oder Erzeugnisse (auch nach Verarbeitung) an Fische verfüttert werden und wenn bei den beabsichtigten Anwendungen Rückstände in Futtermitteln auftreten können.

Die Ergebnisse der Untersuchungen nach Nummer 8.2.2.3 können verwendet werden, wenn wissenschaftlich fundiert nachgewiesen werden kann, dass diese Ergebnisse als gleichwertig gelten können. Die verschiedenen Wege der oralen Aufnahme sind besonders zu beachten.

▼B

6.3. **Untersuchung zur Höhe der Rückstandsgehalte in Pflanzen**

Die Ziele der Untersuchungen zur Höhe der Rückstandsgehalte in Pflanzen sind:

— Quantifizierung der höchstmöglichen Rückstandsgehalte aller Komponenten der verschiedenen Rückstandsdefinitionen in behandelten Kulturen zum Zeitpunkt der Ernte oder der Entnahme aus dem Lager bei Einhaltung der vorgesehenen guten landwirtschaftlichen Praxis, und

— gegebenenfalls Bestimmung der Abbaugeschwindigkeit von Rückständen des Pflanzenschutzmittels in Pflanzen.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist/Veranlassung

Diese Untersuchungen sind stets durchzuführen, wenn das Pflanzenschutzmittel bei Pflanzen/Pflanzenerzeugnissen angewendet werden soll, die als Lebens- oder Futtermittel verwendet werden, oder wenn Rückstände aus dem Boden oder aus anderen Substraten von diesen Pflanzen aufgenommen werden können, es sei denn, eine Extrapolation entsprechender Daten von einer anderen Kultur ist möglich.

Bei der Planung von Rückstandsuntersuchungen ist zu bedenken, dass Informationen über die Rückstände in reifen oder in unreifen Kulturen für die Risikobewertung in anderen Bereichen wie Ökotoxikologie oder Arbeitnehmersicherheit interessant sein können.

Versuchsbedingungen

Die überwachten Rückstandsversuche stehen in Einklang mit der vorgeschlagenen kritischen Guten Landwirtschaftlichen Praxis (GLP). Die Versuchsbedingungen (z. B. höchste Anzahl vorgeschlagener Anwendungen, kürzeste Frist zwischen den Anwendungen, höchste Aufwandmenge und Konzentration, kritischste Sicherheitsintervalle [1] im Hinblick auf die Exposition) müssen so festgelegt sein, dass die höchsten möglicherweise auftretenden Rückstandsmengen festgestellt werden können, und sie müssen den realistischen Bedingungen einer kritischen GLP entsprechen, nach der der Wirkstoff verwendet werden soll.

Bei der Planung überwachter Versuche sind Faktoren wie Hauptanbaugebiete und dort voraussichtlich anzutreffende Bedingungen zu berücksichtigen.

Unterschiedlichen landwirtschaftlichen Erzeugungsmethoden (z. B. Freiland oder Gewächshaus), Vegetationsperioden und Art der Formulierungen ist Rechnung zu tragen.

Für die Bewertung des Rückstandsverhaltens und die Festsetzung von Rückstandshöchstgehalten (RHG) nach der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 wird die Union in zwei Zonen aufgeteilt, eine nordeuropäische und eine südeuropäische Zone. Für Anwendungen in Gewächshäusern sowie für die Behandlung nach der Ernte und die Behandlung leerstehender Lagerräume gilt eine Rückstandszone.

Die Anzahl der erforderlichen Versuche ist vor der Bewertung der Versuchsergebnisse schwer festzulegen. Unter der Annahme, dass alle sonstigen Variablen, die die Rückstandsgehalte beeinflussen, vergleichbar sind, sind für jede Rückstandszone mindestens vier Versuche für eine weniger bedeutende Kultur und mindestens acht Versuche für eine Hauptkultur durchzuführen.

[1] Sicherheitsintervalle beziehen sich in diesem Abschnitt auf Wartezeiten bis zur Ernte, Rückhaltefristen oder Lagerfristen bei Verwendungen nach der Ernte.

▼B

Wird in beiden Rückstandszonen aber dieselbe GLP verfolgt, genügen für eine weniger bedeutende Kultur sechs gleichmäßig auf die repräsentativen Anbaugebiete verteilte Versuche.

Es können weniger Versuche durchgeführt werden, wenn die Rückstandsversuche zeigen, dass die Rückstandsgehalte in Pflanzen oder Pflanzenerzeugnissen unterhalb der Bestimmungsgrenze (LOQ) liegen. Bei weniger bedeutenden Kulturen sind je Zone mindestens drei Versuche und bei Hauptkulturen mindestens vier Versuche durchzuführen.

In Fällen, für die aufgrund repräsentativer Pflanzenmetabolismusuntersuchungen eine Null-Rückstandssituation zu erwarten ist, sind bei ernährungsrelevanten Erzeugnissen drei Versuche durchzuführen. Bei Erzeugnissen, die für die Ernährung nicht von Bedeutung sind, sind keine Versuche erforderlich. Eine Null-Rückstandssituation ist zu erwarten, wenn in Versuchen mit Aufwandmengen, die deutlich höher sind als die angestrebten, keine Rückstände nachzuweisen sind.

Versuche müssen nur über eine Vegetationsperiode durchgeführt werden, wenn die Bedingungen vergleichbar sind und die Versuche breit über verschiedene Zonen verteilt sind.

Ein Teil der Versuche kann auch durch außerhalb der EU durchgeführte Versuche ersetzt werden, sofern sie der kritischen GLP entsprechen und die Erzeugungsbedingungen (Anbaupraxis, klimatische Verhältnisse) vergleichbar sind.

Versuche zur Demonstration des Rückstandsverhaltens bei Behandlungen nach der Ernte sind an verschiedenen Orten mit verschiedenen Sorten durchzuführen. Für jede Anwendungstechnik und jede Lagerbedingung ist ein Satz von Versuchen durchzuführen, sofern nicht die ungünstigste Rückstandssituation eindeutig bestimmt werden kann.

Wird ein Pflanzenschutzmittel mit derselben GLP sowohl im Freiland als auch im Gewächshaus angewendet, ist für beide Situationen ein vollständiges Datenpaket vorzulegen, es sei denn, eine der beiden Anwendungen stellt bereits anerkanntermaßen die kritische GLP dar.

Auf Einzelfallbasis ist unter Berücksichtigung der Pflanzenmorphologie und der Anwendungsbedingungen zu prüfen, ob eine Extrapolation von der in der Metabolismusuntersuchung verwendeten Kultur auf andere Kulturen derselben Gruppe möglich ist.

Ist zum Zeitpunkt der Anwendung ein bedeutender Teil des verzehrbaren Erzeugnisses vorhanden, so muss die Hälfte der überwachten Versuche Daten über die Auswirkungen der Zeit auf die vorhandenen Rückstandsgehalte enthalten (Abbaureihen), es sei denn, das verzehrbare Erzeugnis ist während der Anwendung des Pflanzenschutzmittels unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen nicht exponiert. Bei nach der Blüte geernteten Kulturen (z. B. Früchte oder Fruchtgemüse) ist ein großer Teil des verzehrbaren Erzeugnisses ab der Vollblüte (BBCH 65) vorhanden. Bei den meisten Kulturpflanzen, von denen Blattteile geerntet werden (z. B. Salat), ist diese Bedingung erfüllt, wenn sechs vollständige Laubblätter, Blattpaare oder Blattquirle entwickelt sind (BBCH 16).

Bei Wirkstoffen, für die ein ARfD-Wert abgeleitet wurde, kann die Rückstandsverteilung auf einzelne Einheiten durch Variabilitätsuntersuchungen ermittelt werden. Liegt eine ausreichende Zahl von Ergebnissen vor, kann der Standard-Variabilitätsfaktor durch einen aus diesen Untersuchungen abgeleiteten spezifischen Faktor ersetzt werden.

▼B

6.4. **Fütterungsversuche**

Ziel der Fütterungsversuche ist es, Rückstände in Erzeugnissen tierischen Ursprungs zu bestimmen, die von Rückständen in Futtermitteln herrühren.

Die Ergebnisse eines Fütterungsversuchs bei Legehennen sind auf das gesamte zur Lebensmittelerzeugung genutzte Geflügel zu extrapolieren. Die Ergebnisse eines Fütterungsversuchs bei laktierenden Kühen und erforderlichenfalls bei Schweinen sind auf alle zur Lebensmittelerzeugung genutzten Säugetiere zu extrapolieren.

Fälle, in denen die Versuche durchzuführen sind

Fütterungsversuche sind dann durchzuführen, wenn Metabolismusuntersuchungen darauf hindeuten, dass in verzehrbarem Tiergewebe, in Milch, Eiern oder Fisch Rückstandsgehalte von mehr als 0,01 mg/kg auftreten können; dabei sind die bei der einfachen Dosierung (bezogen auf das Trockengewicht) ermittelten Rückstandsgehalte in potenziellen Futtermitteln zu berücksichtigen.

Fütterungsversuche sind nicht erforderlich, wenn die Aufnahme weniger als 0,004 mg/kg Körpergewicht/Tag beträgt, außer in den Fällen, in denen der Rückstand, d. h. der Wirkstoff, seine Metaboliten oder Abbauprodukte gemäß der Rückstandsdefinition für die Risikobewertung, zur Anreicherung neigt.

6.4.1. *Geflügel*

Fütterungsversuche bei Geflügel sind an Legehennen durchzuführen. Bei jeder gewählten Behandlung sollten mindestens neun Hühner behandelt werden.

Grundsätzlich ist das Futtermittel in drei Dosierungen zu verabreichen (erste Dosis = erwarteter Rückstandsgehalt). Den Tieren ist das Futtermittel mindestens 28 Tage lang zu verabreichen oder so lange, bis ein Plateaugehalt in den Eiern erreicht ist.

6.4.2. *Wiederkäuer*

Fütterungsversuche bei Wiederkäuern sind an laktierenden Kühen durchzuführen. Bei jeder gewählten Behandlung sind mindestens drei Milchkühe zu behandeln.

Grundsätzlich ist das Futtermittel in drei Dosierungen zu verabreichen (erste Dosis = erwarteter Rückstandsgehalt). Den Tieren ist das Futtermittel mindestens 28 Tage lang zu verabreichen oder so lange, bis ein Plateaugehalt in der Milch erreicht ist.

6.4.3. *Schweine*

Ergibt sich aus den Metabolismusuntersuchungen, dass sich die Stoffwechselwege beim Schwein deutlich von denen bei Wiederkäuern unterscheiden, so kann ein Fütterungsversuch bei Schweinen durchgeführt werden. Bei jeder gewählten Behandlung sind mindestens drei Schweine zu behandeln.

Grundsätzlich ist das Futtermittel in drei Dosierungen zu verabreichen (erste Dosis = erwarteter Rückstandsgehalt). Den Tieren ist das Futtermittel mindestens so lange zu verabreichen wie den Wiederkäuern.

6.4.4. *Fische*

Ein Fütterungsversuch bei Fischen kann erforderlich sein, wenn aufgrund der Ergebnisse der Metabolismusuntersuchung bei Fischen und der geschätzten Rückstandshöchstgehalte, die in Fischfuttermitteln auftreten könnten, ein Rückstandsgehalt über 0,01 mg/kg in verzehrbarem Gewebe zu erwarten ist. Dabei sollte lipophilen Stoffen mit intrinsischer Neigung zur Akkumulation besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

▼B

6.5. **Auswirkungen der Verarbeitung**

6.5.1. *Art des Rückstands*

Mit den Untersuchungen zur Art des Rückstands soll festgestellt werden, ob sich aus den Rückständen in den landwirtschaftlichen Roherzeugnissen während der Verarbeitung Abbau- oder Reaktionsprodukte bilden, für die möglicherweise eine gesonderte Risikobewertung erforderlich ist.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Untersuchungen zur Art der bei der Verarbeitung entstehenden Rückstände sind durchzuführen, wenn in zu verarbeitenden Erzeugnissen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs Rückstandsgehalte von 0,01 mg/kg oder darüber (nach der Rückstandsdefinition für die Risikobewertung bei Roherzeugnissen) auftreten können. In folgenden Fällen sind jedoch keine Untersuchungen erforderlich:

— bei Stoffen mit einer Wasserlöslichkeit von < 0,01 mg/l;

— wenn nur einfache physikalische Vorgänge durchgeführt werden, die keine Veränderung der Temperatur des Roherzeugnisses bewirken, wie Waschen, Schneiden oder Auspressen; oder

— wenn die einzige Auswirkung der Verarbeitung die Verteilung der Rückstände zwischen Fruchtfleisch und ungenießbarer Schale ist.

Versuchsbedingungen

Je nach dem erwarteten Gehalt und den chemischen Eigenschaften des Rückstands im Erzeugnis pflanzlichen oder tierischen Ursprungs ist, falls zutreffend, eine Reihe von repräsentativen Hydrolysesituationen (die die entsprechenden Verarbeitungsvorgänge simulieren) zu untersuchen. Außerdem sind auch die Auswirkungen anderer Verfahren als der Hydrolyse und die Möglichkeit zu untersuchen, dass sich toxikologisch relevante Abbauprodukte bilden.

Die Untersuchungen sind mit einer oder mehreren radioaktiv markierten Formen des entsprechenden Stoffes durchzuführen.

6.5.2. *Verteilung des Rückstands zwischen ungenießbarer Schale und Fruchtfleisch*

Die Ziele der Untersuchungen zur Verteilung des Rückstands zwischen ungenießbarer Schale und Fruchtfleisch sind:

— Bestimmung der quantitativen Verteilung der Rückstände zwischen ungenießbarer Schale und Fruchtfleisch;

— Abschätzung der Schälfaktoren und

— realistischere Abschätzung der Aufnahme von Rückständen mit der Nahrung.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Diese Untersuchungen sind für Pflanzenerzeugnisse durchzuführen, bei denen die Schale entweder ungenießbar ist (wie bei Melonen oder Bananen) oder sehr selten von den Verbrauchern vollständig verzehrt wird (wie bei Zitrusfrüchten).

Versuchsbedingungen

Diese Untersuchungen sind im Rahmen überwachter Rückstandsversuche durchzuführen, wobei die Anzahl der vorgelegten Ergebnisse von der Anzahl der durchgeführten Rückstandsversuche abhängt. Besondere Aufmerksamkeit ist einer möglichen Kontamination des Fruchtfleischs zu widmen. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um einen realistischen Rückstandshöchstgehalt zu quantifizieren.

▼B

6.5.3. *Höhe der Rückstandsgehalte in verarbeiteten Erzeugnissen*

Die Hauptziele der Untersuchungen zur Höhe der Rückstandsgehalte in verarbeiteten Erzeugnissen sind:

— Bestimmung der quantitativen Verteilung der Rückstände in den verschiedenen verarbeiteten Erzeugnissen, die als Lebens- oder Futtermittel verwendet werden;

— Abschätzung der Verarbeitungsfaktoren und

— realistischere Bewertung der Aufnahme der Rückstände über die Nahrung.

Fälle, in denen die Untersuchungen erforderlich sind

Bei der Entscheidung, ob Untersuchungen zur Verarbeitung durchgeführt werden müssen, sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

a) die Belastung, die ein verarbeitetes Erzeugnis in der Ernährung von Mensch (z. B. Äpfel) oder Tier (z. B. Apfeltrester) bewirkt;

b) der Rückstandsgehalt in der zu verarbeitenden Pflanze oder in dem zu verarbeitenden Pflanzenerzeugnis (üblicherweise ≥ 0,1 mg/kg);

c) die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs und seiner relevanten Metaboliten (wie Fettlöslichkeit bei der Verarbeitung von Ölsaaten) und

d) die Möglichkeit, dass nach der Verarbeitung der Pflanze oder des Pflanzenerzeugnisses Abbauprodukte von toxikologischer Relevanz auftreten können.

Liegt der Gehalt an Rückständen unter 0,1 mg/kg, so sind Untersuchungen zur Verarbeitung durchzuführen, wenn sich der Beitrag, den das betreffende Erzeugnis zur theoretischen maximalen täglichen Aufnahme (TMDI) leistet, auf ≥10 % der ADI beläuft oder wenn die geschätzte tägliche Aufnahme ≥ 10 % der ARfD für die Ernährungsweise aller europäischen Verbrauchergruppen beträgt.

Untersuchungen zur Verarbeitung sind nicht erforderlich, wenn Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse ausschließlich roh (unverarbeitet) in Lebensmitteln bzw. Futtermitteln verwendet werden.

In einigen Fällen reicht eine einfache Berechnung aus, um den Verarbeitungsfaktor, wie die Faktoren für die Konzentration aus Dehydrierung oder für die Verdünnung zu bestimmen, solange nicht zu erwarten ist, dass sich der betreffende Verarbeitungsvorgang auf die Art der Rückstände auswirkt.

Industrielle Verarbeitung

Weisen die Eigenschaften des Wirkstoffs, der Verunreinigung oder des Metaboliten darauf hin, dass er/sie sich in einer bestimmten verarbeiteten Fraktion konzentrieren könnte, so ist eine Untersuchung zur Verarbeitung durchzuführen, und zwar auch dann, wenn der Rückstandsgehalt in der zu verarbeitenden Pflanze oder dem zu verarbeitenden Pflanzenerzeugnis unter 0,1 mg/kg liegt. In solchen Fällen sind erforderlichenfalls um bis zu fünfmal überhöhte Aufwandmengen oder verkürzte Wartezeiten bis zur Ernte anzuwenden, um in/auf der zu verarbeitenden Pflanze oder dem zu verarbeitenden Pflanzenerzeugnis einen quantifizierbaren Rückstand zu erhalten. Eine Untersuchung zur Verarbeitung ist nicht erforderlich, wenn durch (bis zu fünffach) überhöhte Aufwandmengen kein quantifizierbarer Rückstand auf der zu verarbeitenden Pflanze oder dem zu verarbeitenden Pflanzenerzeugnis auftritt. Bei den Überlegungen zur Behandlung mit überhöhten Aufwandmengen ist die Phytotoxizität zu berücksichtigen.

▼B

Häusliche Verarbeitung

Bei häuslicher Verarbeitung und geringfügiger industrieller Verarbeitung sind keine Untersuchungen zur Verarbeitung erforderlich, wenn in dem landwirtschaftlichen Roherzeugnis bei Anwendung der empfohlenen guten landwirtschaftlichen Praxis aus überwachten Freilandversuchen, die mit der höchsten angegebenen Aufwandmenge und der geringsten Wartezeit bis zur Ernte durchgeführt wurden, keine Rückstandsgehalte von 0,1 mg/kg oder darüber nachgewiesen werden.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen zur Verarbeitung müssen repräsentativ sein für häusliche Zubereitungen (z. B. gegartes Gemüse) oder kommerzielle industrielle Verarbeitungsverfahren (z. B. Herstellung von Apfelsaft). Die Untersuchungen zur Verarbeitung müssen an mindestens einer repräsentativen Kultur einer Kulturgruppe durchgeführt werden, bei der das Pflanzenschutzmittel verwendet werden soll. Die Wahl der Kultur und des Verarbeitungsverfahrens ist zu begründen und zu erläutern.

Die in den Untersuchungen zur Verarbeitung verwendete Technik muss den in der Praxis üblichen Bedingungen so weit wie möglich entsprechen. Für jede zu untersuchende Kultur sind zwei Versuche je Verarbeitungsverfahren durchzuführen, um Konzentrations- und Verdünnungsfaktoren in den verarbeiteten Erzeugnissen zu bestimmen. Sind mehrere Verarbeitungsmethoden gebräuchlich, so ist diejenige zu wählen, bei der die höchsten Rückstandsgehalte in dem für den menschlichen Verzehr bestimmten verarbeiteten Erzeugnis zu erwarten sind. Die Ergebnisse sind auf alle Kulturen einer Kulturengruppe zu extrapolieren, die nach dem gleichen Verfahren verarbeitet werden.

Unterscheiden sich die Ergebnisse (Verarbeitungsfaktor) der beiden Versuche bei den wichtigsten verarbeiteten Erzeugnissen um mehr als 50 %, so sind weitere Versuche durchzuführen, um einen konsistenten Verarbeitungsfaktor ableiten zu können.

Zusätzliche Versuche sind durchzuführen, wenn die geschätzte Aufnahme über die Nahrung bei Verwendung von durch Extrapolation gewonnenen Verarbeitungsfaktoren den ADI- oder ARfD-Wert übersteigt. Diese Versuche sind mit den wichtigsten Verarbeitungsverfahren und Erzeugnissen durchzuführen, die am meisten zur Überschreitung der ADI-/ARfD-Werte beitragen.

6.6. **Rückstände in Folgekulturen**

Es sind Untersuchungen zu Rückständen in Folgekulturen durchzuführen, damit Art und Ausmaß einer möglichen Rückstandsakkumulation in Folgekulturen durch Aufnahme aus dem Boden sowie die Höhe der Rückstandsgehalte in Folgekulturen unter realistischen Freilandbedingungen bestimmt werden können.

Nicht erforderlich sind diese Untersuchungen zu Rückständen in Folgekulturen, wenn die Pflanzenschutzmittel in Dauerkulturen (wie in der Gruppe Zitrusfrüchte und Kernobst), teilweisen Dauerkulturen (z. B. Spargel oder Ananas) oder bei Pilzen verwendet werden sollen, wo eine Fruchtfolge auf demselben Substrat nicht der üblichen landwirtschaftlichen Praxis entspricht.

6.6.1. *Metabolismus in Folgekulturen*

Die Ziele der Untersuchungen zum Metabolismus in Folgekulturen sind:

a) Abschätzung der Gesamtrückstände in dem relevanten Teil der Kulturen zum Zeitpunkt der Ernte der Folgekulturen nach der vorgesehenen Behandlung der Vorkultur;

b) Bestimmung der wichtigsten Bestandteile der Gesamtrückstände;

c) Angabe der Verteilung der Rückstände in den relevanten Teilen der Kultur;

▼B

d) quantitative Bestimmung der wichtigsten Bestandteile des Rückstands;

e) Angabe zusätzlicher Bestandteile, auf die in Rückstandsquantifizierungsuntersuchungen zu analysieren ist (Feldversuche zu Folgekulturen);

f) Entscheidung über Beschränkungen der Fruchtfolge und

g) Entscheidung über die Notwendigkeit von Feldversuchen zu Rückständen in Folgekulturen (eingeschränkte Felduntersuchungen).

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Untersuchungen zum Metabolismus in Folgekulturen sind durchzuführen, wenn die Ausgangsverbindung oder Bodenmetaboliten im Boden persistent sind oder aber signifikante Metabolitenkonzentrationen im Boden auftreten.

Nicht erforderlich sind diese Untersuchungen zum Metabolismus in Folgekulturen, wenn die Bedingungen des ungünstigsten Falls durch andere Untersuchungen bei behandelten Kulturen gemäß Nummer 6.2.1, bei denen das Pflanzenschutzmittel unmittelbar auf den Boden ausgebracht wurde (z. B. als Anwendung vor der Aussaat oder vor dem Auflaufen), angemessen dargestellt werden können.

Versuchsbedingungen

Die Metabolismusuntersuchungen sind an mindestens drei Kulturen aus folgenden drei Kulturgruppen durchzuführen: Wurzel- und Knollengemüse, Blattgemüse und Getreide. Die Daten für weitere Kulturgruppen können für die Festlegung von RHG relevant sein. Diese Kulturen sind nach einer angemessenen Nachbaufrist, mit der ein Ausfall der Kultur im Frühstadium der Vegetation, die Fruchtfolge in derselben Vegetationsperiode oder in demselben Jahr und die Fruchtfolge in der nächsten Vegetationsperiode oder im nächsten Jahr nachgeahmt wird, in Boden zu pflanzen, der mit der empfohlenen maximalen Gesamtaufwandmenge für die Vorkulturen behandelt wurde.

6.6.2. *Höhe der Rückstandsgehalte in Folgekulturen*

Die Ziele der Untersuchungen zu Rückständen in Folgekulturen sind:

a) Bewertung der Höhe der Rückstandsgehalte in Folgekulturen;

b) Entscheidung über Beschränkungen der Fruchtfolge;

c) Gewinnung von Informationen zur Bewertung der generellen Relevanz der Rückstände für die Bewertung des Risikos der Aufnahme mit der Nahrung und

d) Entscheidung über die Notwendigkeit, RHG für Folgekulturen festzulegen.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Ergeben die Metabolismusuntersuchungen, dass Rückstände des Wirkstoffs oder von entsprechenden Metaboliten oder Abbauprodukten aus Pflanzen- oder Bodenmetabolismus auftreten können (> 0,01 mg/kg), so sind beschränkte Felduntersuchungen und erforderlichenfalls Feldversuche durchzuführen.

▼B

In folgenden Fällen sind keine Untersuchungen erforderlich:

— es müssen keine Untersuchungen zum Metabolismus bei Folgekulturen durchgeführt werden oder

— die Untersuchungen zum Metabolismus bei Folgekulturen zeigen, dass die betreffenden Rückstände in den Folgekulturen nicht zu erwarten sind.

Versuchsbedingungen

Zur Erreichung der genannten Ziele ist nach einem gestuften Verfahren vorzugehen. In der ersten Stufe sind beschränkte Felduntersuchungen an zwei Standorten in wichtigen Anbaugebieten durchzuführen. Es ist das Pflanzenschutzmittel zu verwenden, dessen Zulassung beantragt wird, oder eine sehr ähnliche Formulierung.

Weitere Untersuchungen sind nicht erforderlich, wenn die Untersuchungen auf der ersten Stufe ergeben, dass in Folgekulturen keine nachweisbaren Rückstände (< 0,01 mg/kg) zu erwarten sind, oder wenn in Metabolismusuntersuchungen keine Rückstände festgestellt werden, die eine Risikobewertung erfordern.

Auf der zweiten Stufe sind zusätzliche Daten vorzulegen, damit die Risiken der Aufnahme mit der Nahrung angemessen bewertet und RHG festgelegt werden können. Bei diesen Untersuchungen ist die übliche Fruchtfolgepraxis zu berücksichtigen. Sie sind unter Berücksichtigung der Anforderungen gemäß Nummer 6.3 durchzuführen. Die Freilandversuche sind so nah wie möglich an der landwirtschaftlichen Praxis an repräsentativen Kulturen aus wichtigen Kulturgruppen durchzuführen. Es sind mindestens vier Freilandversuche je Kultur über die gesamte EU verteilt in einem Jahr durchzuführen. Diese Versuche sind in den wichtigsten Anbaugebieten der EU bei höchster Aufwandmenge für die Vorkulturen durchzuführen. Führen die jährlichen Ausbringungen persistenter Wirkstoffe zu höheren Plateau-Konzentrationen im Boden, als dies bei einer einzigen Ausbringung der Fall ist, so ist die Plateau-Konzentration maßgeblich. Die erforderlichen Daten zu den Rückstandsversuchen sind in Absprache mit den zuständigen nationalen Behörden in den Mitgliedstaaten festzulegen.

6.7. **Vorgeschlagene Rückstandsdefinitionen und Rückstandshöchstgehalte**

6.7.1. *Vorgeschlagene Rückstandsdefinitionen*

Bei der Entscheidung, welche Verbindungen in die Rückstandsdefinition aufgenommen werden sollen, sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

— die toxikologische Relevanz der Verbindungen,

— die wahrscheinlich vorhandenen Mengen und

— die für die Kontrollen nach der Genehmigung und zu Monitoring-Zwecken vorgeschlagenen Analysemethoden.

Es können zwei verschiedene Rückstandsdefinitionen erforderlich sein: eine Definition für Durchsetzungszwecke, die auf dem Marker-Konzept beruht, und eine für die Risikobewertung, bei der die toxikologisch relevanten Verbindungen berücksichtigt werden.

Bei der Analyse im Rahmen von Rückstands- und Fütterungsversuchen sind alle Bestandteile der Rückstandsdefinition für die Risikobewertung abzudecken.

6.7.2. *Vorgeschlagene Rückstandshöchstgehalte (RHG) und Begründung der Annehmbarkeit der vorgeschlagenen Gehalte*

Für alle Erzeugnisse pflanzlichen und tierischen Ursprungs, für die die Verordnung (EG) Nr. 396/2005 gilt, ist ein Rückstandshöchstgehalt vorzulegen. Für alle anderen Erzeugnisse pflanzlichen und tierischen Ursprungs, die als Lebens- oder Futtermittel verwendet werden, sowie für

▼B

Tabak und Arzneipflanzen ist ein Richtgehalt, d. h. ein nach den gleichen Grundsätzen wie für die Festlegung der RHG abgeleiteter Gehalt, vorzulegen.

Für verarbeitete Erzeugnisse sind Verarbeitungsfaktoren vorzulegen, außer wenn keine Untersuchungen zur Verarbeitung erforderlich sind.

Außerdem sind der typische (mittlere) Rückstand (Supervised Trials Median Residue, STMR) und der höchste Rückstand (Highest Residue, HR) abzuleiten und bei Vorlage von Verarbeitungsfaktoren auch der typische Rückstand in der verarbeiteten Ware (STMR-P) und der höchste Rückstand in der verarbeiteten Ware (HR-P).

In Ausnahmefällen, in denen die Bedingungen gemäß Artikel 16 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 erfüllt sind, können die RHG auf Grundlage von Monitoring-Daten vorgeschlagen werden. In solchen Fällen muss der Vorschlag das 95ste Perzentil der Datenpopulation bei einem Konfidenzniveau von 95 % abdecken.

6.7.3. *Vorgeschlagene Rückstandshöchstgehalte (RHG) und Begründung der Annehmbarkeit der vorgeschlagenen Gehalte für eingeführte Erzeugnisse (Einfuhrtoleranz)*

Nummer 6.7.2 gilt für RHG, die für eingeführte Erzeugnisse vorgeschlagen wurden (Einfuhrtoleranzen).

6.8. **Vorgeschlagene Sicherheitsintervalle**

Sicherheitsintervalle (d. h. Wartezeiten bis zur Ernte für die geplanten Verwendungen oder Rückhaltefristen bzw. Lagerfristen bei Verwendungen nach der Ernte) sind unter Berücksichtigung des zu bekämpfenden Schädlings und der Ergebnisse aus den Rückstandsversuchen festzulegen. Die Intervalle müssen mindestens einen Tag betragen.

6.9. **Abschätzung der möglichen und der tatsächlichen Exposition über die Nahrung und andere Quellen**

Bei der Abschätzung der Exposition ist zu berücksichtigen, dass zur Risikobewertung die dafür festgelegte Rückstandsdefinition heranzuziehen ist.

Sofern relevant ist das mögliche Vorhandensein von Pestizidrückständen aus anderen Quellen als den zu untersuchenden Verwendungen von Wirkstoffen in Pflanzenschutzmitteln (z. B. Verwendung der Wirkstoffe, die zu üblichen Metaboliten führt, Verwendung als Biozid oder Tierarzneimittel) und deren aggregierte Exposition zu berücksichtigen. Erforderlichenfalls ist auch die kumulative Exposition gegenüber mehr als einem Wirkstoff zu prüfen.

6.10. **Sonstige Untersuchungen**

6.10.1. *Rückstandsgehalt in Pollen und Bienenerzeugnissen*

Das Ziel dieser Untersuchungen besteht darin, die Rückstände in für den menschlichen Verzehr bestimmten Pollen und Bienenerzeugnissen zu bestimmen, die von Rückständen herrühren, die die Honigbienen von blühenden Kulturen aufnehmen.

Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Versuche sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

▼B

ABSCHNITT 7

Verbleib und Verhalten in der Umwelt

7.1. **Verbleib und Verhalten im Boden**

Es sind alle maßgeblichen Angaben über Art und Eigenschaften der in den Untersuchungen verwendeten Böden, einschließlich pH-Wert, Gehalt an organischem Kohlenstoff, Korngrößenverteilung und Wasserhaltevermögen zu machen.

Die mikrobielle Biomasse der für die Abbauuntersuchungen im Labor genommenen Bodenproben muss direkt vor und nach Ende der Untersuchung bestimmt werden.

Die für die Abbau-, Adsorptions- und Desorptions- oder Mobilitätsuntersuchungen verwendeten Böden sind so auszuwählen, dass sie repräsentativ sind für die verschiedenen landwirtschaftlich genutzten Böden in den Regionen der Europäischen Union, in denen der Wirkstoff verwendet wird oder werden soll.

Die Böden müssen die folgenden Bedingungen erfüllen:

— sie müssen ein Spektrum an organischem Kohlenstoffgehalt, Korngrößenverteilung und $pH_{(vorzugsweise\ CaCl2)}$-Werten umfassen und

— in etwa folgende $pH_{(vorzugsweise\ CaCl2)}$-Bereiche abdecken, falls aufgrund anderer Angaben zu erwarten ist, dass der Abbau oder die Mobilität vom pH-Wert abhängig sind (z. B. Löslichkeit und Hydrolyserate, siehe Nummern 2.7 und 2.8): 5 bis 6, 6 bis 7 und 7 bis 8.

Die verwendeten Böden müssen möglichst immer feldfrisch sein. Ist die Verwendung von gelagerten Böden jedoch unvermeidlich, so müssen sie für eine begrenzte Zeit (höchstens drei Monate) unter bestimmten anzugebenden Bedingungen gelagert werden, unter denen die Lebensfähigkeit der Bodenmikroorganismen aufrechterhalten bleibt. Böden, die über längere Zeit gelagert wurden, dürfen nur noch für Adsorptions- oder Desorptionsuntersuchungen verwendet werden.

Ein Boden, der in Bezug auf Parameter wie Korngrößenverteilung, Gehalt an organischem Kohlenstoff und pH-Wert extreme Eigenschaften aufweist, darf nicht verwendet werden.

Felduntersuchungen sind unter Bedingungen durchzuführen, die der üblichen landwirtschaftlichen Praxis möglichst nahe kommen, und zwar an einer Reihe von Bodenarten und unter Klimabedingungen, die repräsentativ für die Verwendungsregionen sind. Bei Felduntersuchungen müssen die Witterungsbedingungen angegeben werden.

7.1.1. *Abbauweg im Boden*

Die vorgelegten Daten und Informationen sowie alle sonstigen maßgeblichen Daten und Informationen müssen ausreichen, um

a) sofern möglich, die relative Bedeutung der jeweiligen Prozessarten (Verhältnis von chemischem zu biologischem Abbau) zu ermitteln;

b) die einzelnen Bestandteile zu ermitteln, die zu irgendeinem Zeitpunkt mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge ausmachen, und nach Möglichkeit die nicht extrahierbaren Rückstände festzustellen;

c) sofern möglich, die einzelnen Bestandteile zu ermitteln, die in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen einen Anteil von mehr als 5 % der zugesetzten Wirkstoffmenge ausmachen;

▼B

d) sofern möglich, die einzelnen Bestandteile (> 5 %) zu ermitteln, bei denen am Ende der Untersuchung das Bildungsmaximum noch nicht erreicht ist;

e) sofern möglich, sonstige einzelne Bestandteile zu bestimmen oder zu beschreiben;

f) das relative Verhältnis der vorhandenen Bestandteile (Massenbilanz) zu ermitteln und

g) den betreffenden Bodenrückstand, dem Nichtziel-Arten ausgesetzt sind oder möglicherweise ausgesetzt werden, bestimmen zu können.

Für die Zwecke dieses Abschnitts sind unter nicht extrahierbaren Rückständen chemische Stoffe zu verstehen, die von Wirkstoffen in Pflanzenschutzmitteln stammen, welche gemäß der guten landwirtschaftlichen Praxis verwendet wurden und nicht durch Verfahren extrahiert werden können, welche die chemische Natur dieser Rückstände oder die Natur der Bodenmatrix nicht wesentlich verändern. Durch Stoffwechselprozesse entstandene Bruchstücke, die zu natürlichen Produkten führen, gelten nicht als nicht extrahierbare Rückstände.

7.1.1.1. Aerober Abbau

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Der/die aerobe(n) Abbauweg(e) ist/sind anzugeben, außer wenn die Art und Weise, in der die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel verwendet werden, eine Bodenkontaminierung ausschließen, beispielsweise bei Verwendung im Vorratsschutz in geschlossenen Räumen oder bei mit Bürste aufgetragenen Wundbehandlungen für Bäume.

Versuchsbedingungen

Untersuchungen zum Abbauweg/zu den Abbauwegen sind für mindestens einen Boden vorzulegen. Der Sauerstoffgehalt ist auf einem Wert zu halten, der die Fähigkeit der Mikroorganismen, aerob zu verstoffwechseln, nicht einschränkt. Besteht Grund zu der Annahme, dass der Abbauweg von einer oder mehreren Eigenschaften des Bodens abhängt, wie etwa dem pH-Wert oder dem Tongehalt, so ist der Abbauweg für mindestens einen zusätzlichen Boden, der sich in diesen Eigenschaften unterscheidet, zu ermitteln.

Die Ergebnisse sind in Form schematischer Zeichnungen mit den jeweiligen Abbauwegen und in Form einer Bilanz darzustellen, die die Verteilung der radioaktiven Markierung in Abhängigkeit von der Zeit für folgende Stoffe zeigt:

a) Wirkstoff,

b) CO_2,

c) flüchtige Verbindungen ausgenommen CO_2,

d) einzelne identifizierte Umwandlungsprodukte gemäß Nummer 7.1.1,

e) nicht identifizierte extrahierbare Stoffe und

f) nicht extrahierbare Bodenrückstände.

Die Untersuchung der Abbauwege muss alle möglichen Schritte einschließen, um die nach 100 Tagen entstandenen nicht extrahierbaren Rückstände zu charakterisieren und zu quantifizieren, sofern 70 % der

▼B

angewandten Wirkstoffmenge überschritten werden. Die anzuwendenden Verfahren und Methoden sind von Fall zu Fall auszuwählen. Werden die betreffenden Verbindungen nicht identifiziert, so ist dies zu begründen.

Die Untersuchung ist über mindestens 120 Tage durchzuführen, es sei denn, die Gehalte an nicht extrahierbaren Rückständen und CO_2 erreichen bereits nach einem kürzeren Zeitraum Werte, die eine verlässliche Extrapolation auf 100 Tage zulassen. Die Untersuchungsdauer ist zu verlängern, wenn dies notwendig ist, um den Abbauweg des Wirkstoffs sowie seiner Metaboliten und Abbau- oder Reaktionsprodukte zu bestimmen.

7.1.1.2. Anaerober Abbau

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Eine Untersuchung zum anaeroben Abbau ist vorzulegen, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass nicht damit zu rechnen ist, dass die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel bei den vorgesehenen Verwendungen anaeroben Bedingungen ausgesetzt sind.

Versuchsbedingungen

Für die Versuchsbedingungen gilt Nummer 7.1.1.1, mit Ausnahme des Sauerstoffgehalts, der auf ein Minimum zu reduzieren ist, damit gewährleistet ist, dass die Mikroorganismen anaerob verstoffwechseln.

7.1.1.3. Bodenfotolyse

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Eine Untersuchung zur Bodenfotolyse ist vorzulegen, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass der Wirkstoff wahrscheinlich nicht an der Bodenoberfläche abgelagert wird oder dass die Fotolyse erwartungsgemäß nicht wesentlich zum Abbau des Wirkstoffs im Boden beiträgt, z. B. aufgrund der geringen Lichtabsorption des Wirkstoffs.

7.1.2. *Abbaugeschwindigkeit im Boden*

7.1.2.1. Laboruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen zum Abbau im Boden müssen eine bestmögliche Abschätzung der Zeit ermöglichen, in der unter Laborbedingungen 50 % bzw. 90 % ($DegT50_{lab}$ und $DegT90_{lab}$) des Wirkstoffs, seiner Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte abgebaut werden.

7.1.2.1.1. *Aerober Abbau des Wirkstoffs*

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Abbaugeschwindigkeit im Boden ist anzugeben, außer wenn die Art und Weise, in der die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel verwendet werden, eine Bodenkontaminierung ausschließt, beispielsweise bei Verwendung im Vorratsschutz in geschlossenen Räumen oder bei mit Bürste aufgetragenen Wundbehandlungen für Bäume.

Versuchsbedingungen

Die Geschwindigkeit des aeroben Abbaus des Wirkstoffs muss neben dem in Nummer 7.1.1.1 vorgeschriebenen einen Boden für drei weitere Böden angegeben werden. Es müssen verlässliche DegT50- und DegT90-Werte für mindestens vier verschiedene Böden vorliegen.

Die Untersuchung ist über mindestens 120 Tage durchzuführen. Die Untersuchungsdauer ist zu verlängern, wenn dies notwendig ist, um die kinetische Bildungsrate der Metaboliten, Abbau- oder Reaktionsprodukte zu bestimmen. Ist der Wirkstoff vor Ablauf der 120 Tage zu über 90 % abgebaut, so kann die Untersuchungsdauer verkürzt werden.

▼B

Damit der Einfluss der Temperatur auf den Abbau bewertet werden kann, sind eine Berechnung mit einem geeigneten Q10-Faktor bzw. ausreichend viele zusätzliche Versuche bei unterschiedlichen Temperaturen durchzuführen.

7.1.2.1.2. *Aerober Abbau der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte*

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, die im Boden vorkommen, ist der aerobe Abbau (DegT50- und DegT90-Werte) für mindestens drei verschiedenen Böden anzugeben, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

a) sie entsprechen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchungen einem Anteil von mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge;

b) sie entsprechen bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen einem Anteil von mehr als 5 % der zugesetzten Wirkstoffmenge;

c) das Bildungsmaximum ist am Ende der Untersuchung nicht erreicht, entspricht jedoch bei der letzten Messung mindestens 5 % des Wirkstoffs;

d) für alle bei Lysimeterversuchen nachgewiesenen Metaboliten, deren jährliche mittlere Konzentration im Sickerwasser über 0,1 µg/l liegt.

Es sind keine Untersuchungen erforderlich, wenn drei DegT50- und DegT90-Werte zuverlässig anhand der Ergebnisse der Abbauuntersuchungen bestimmt werden können, in denen der Wirkstoff als Testsubstanz verwendet wird.

Versuchsbedingungen

Es gelten die Versuchsbedingungen gemäß Nummer 7.1.2.1.1, außer wenn als Testsubstanz der Metabolit, das Abbau- oder das Reaktionsprodukt verwendet wird. Die Untersuchungen zu Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukten sind vorzulegen, wenn sie notwendig sind, um für mindestens drei verschiedene Böden zuverlässige DegT50- und DegT90-Werte zu erhalten.

7.1.2.1.3. *Anaerober Abbau des Wirkstoffs*

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Geschwindigkeit des anaeroben Abbaus des Wirkstoffs ist anzugeben, sofern eine Untersuchung zum anaeroben Abbau gemäß Nummer 7.1.1.2 durchgeführt werden muss.

Versuchsbedingungen

Die anaeroben DegT50- und DegT90-Werte für den Wirkstoff sind für die Versuchsbedingungen gemäß Nummer 7.1.1.2 erforderlich.

7.1.2.1.4. *Anaerober Abbau der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte*

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Untersuchungen zum anaeroben Abbau sind für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte vorzulegen, die im Boden vorkommen, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

a) sie entsprechen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchungen einem Anteil von mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge;

b) sie entsprechen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen einem Anteil von mehr als 5 % der zugesetzten Wirkstoffmenge (sofern durchführbar);

▼B

c) das Bildungsmaximum ist am Ende der Untersuchung noch nicht erreicht, entspricht jedoch bei der letzten Messung mindestens 5 % des Wirkstoffs (sofern durchführbar).

Der Antragsteller kann von dieser Anforderung abweichen, wenn er nachweist, dass sich die DegT50-Werte für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte anhand der Ergebnisse der Untersuchungen zum anaeroben Abbau mit dem Wirkstoff zuverlässig bestimmen lassen.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen zu Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukten sind für einen Boden gemäß den Versuchsbedingungen in Nummer 7.1.1.2 vorzulegen.

7.1.2.2. Felduntersuchungen

7.1.2.2.1. *Untersuchungen zur Dissipation im Boden*

Die Untersuchungen zur Dissipation im Boden müssen eine Abschätzung der Zeit erlauben, nach der unter Feldbedingungen eine Abnahme der Wirkstoffkonzentration um 50 % bzw. 90 % ($DisT50_{field}$ und $DisT90_{field}$) erreicht wird, und nach Möglichkeit der Zeit, nach der 50 bzw. 90 % des Wirkstoffs abgebaut sind ($DegT50_{field}$ und $DegT90_{field}$). Sofern relevant sind Informationen über Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte vorzulegen.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Diese Untersuchungen sind für den Wirkstoff sowie seine Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte durchzuführen, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

a) Der $DegT50_{lab}$-Wert für den Wirkstoff, der $DegT50_{lab}$- oder der $DisT50_{lab}$-Wert für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, bestimmt bei 20 °C in einem oder mehreren Böden und bei einem Feuchtegehalt des Bodens, der einem pF-Wert von 2 entspricht (Saugspannung), beträgt mehr als 60 Tage oder

b) der $DegT90_{lab}$-Wert für den Wirkstoff, der $DegT90_{lab}$- oder der $DisT90_{lab}$-Wert für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, bestimmt bei 20 °C in einem oder mehreren Böden und bei einem Feuchtegehalt des Bodens, der einem pF-Wert von 2 entspricht (Saugspannung), beträgt mehr als 200 Tage.

Sollen die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel jedoch in kaltem Klima verwendet werden, so sind die Untersuchungen durchzuführen, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

a) Der $DegT50_{lab}$-Wert für den Wirkstoff, der $DegT50_{lab}$- oder der $DisT50_{lab}$-Wert für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, bestimmt bei 10 °C und bei einem Feuchtegehalt des Bodens, der einem pF-Wert von 2 entspricht (Saugspannung), beträgt mehr als 90 Tage oder

b) der $DegT90_{lab}$-Wert für den Wirkstoff, der $DegT90_{lab}$- oder der $DisT90_{lab}$-Wert für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, bestimmt bei 10°C in einem oder mehreren Böden und bei einem Feuchtegehalt des Bodens, der einem pF-Wert von 2 entspricht (Saugspannung), beträgt mehr als 300 Tage.

Liegen bei Felduntersuchungen die Werte für Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, die in Laborversuchen auftreten, unter der niedrigsten technisch möglichen Bestimmungsgrenze, die ein Äquivalent von 5 % (bezogen auf die Stoffmenge) der nominalen Konzentration des verwendeten Wirkstoffs nicht überschreiten darf, sind keine zusätzlichen Angaben über Verbleib und Verhalten dieser Verbindungen vorzulegen. In diesen Fällen ist eine wissenschaftlich valide Begründung für jegliche Diskrepanz zwischen dem Auftreten der Metaboliten im Labor bzw. im Freiland vorzulegen.

▼B

Versuchsbedingungen

Die Einzelversuche sind an unterschiedlichen repräsentativen Böden (in der Regel mindestens vier verschiedenen Arten an verschiedenen Standorten) fortzuführen, bis mindestens 90 % der ausgebrachten Menge aus dem Boden verschwunden sind oder sich in Stoffe umgewandelt haben, die nicht Gegenstand der Untersuchung sind.

7.1.2.2.2. *Untersuchungen zur Akkumulation im Boden*

Die Versuche zur Akkumulation im Boden müssen ausreichend Daten liefern, damit die Möglichkeit einer Akkumulation von Rückständen des Wirkstoffs und der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte bewertet werden kann. Die Untersuchungen zur Akkumulation im Boden müssen eine Abschätzung der Zeit erlauben, nach der unter Feldbedingungen eine Abnahme der Wirkstoffkonzentration um 50 % bzw. 90 % ($DisT50_{field}$ und $DisT90_{field}$) erreicht wird, und nach Möglichkeit der Zeit, nach der 50 % bzw. 90 % des Wirkstoffs ($DegT50_{field}$ und $DegT90_{field}$) abgebaut sind.

Fälle, in denen die Versuche durchzuführen sind

Wird auf Grundlage der Untersuchungen zur Dissipation im Boden festgestellt, dass $DisT90_{field}$ in einem oder mehreren Böden mehr als ein Jahr beträgt, und ist — in derselben Vegetationsperiode oder in Folgejahren — eine wiederholte Ausbringung geplant, so sind die Möglichkeit der Akkumulation von Rückständen im Boden zu untersuchen und der Wert zu bestimmen, bei dem eine Plateaukonzentration erreicht wird, außer wenn anhand einer Modellberechnung oder einer anderen geeigneten Bewertung zuverlässige Angaben vorgelegt werden können.

Versuchsbedingungen

Es sind Langzeitfelduntersuchungen an mindestens zwei relevanten Böden an unterschiedlichen Standorten und mit wiederholter Anwendung durchzuführen.

Bis zur Aufnahme einschlägiger Leitlinien in die in Nummer 6 der Einleitung genannte Liste sind Art und Bedingungen der durchzuführenden Versuche mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

7.1.3. *Adsorption und Desorption im Boden*

7.1.3.1. Adsorption und Desorption

Die vorgelegten und alle weiteren maßgeblichen Daten und Angaben müssen ausreichen, um den Adsorptionskoeffizienten des Wirkstoffs und seiner Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte zu ermitteln.

7.1.3.1.1. *Adsorption und Desorption des Wirkstoffs*

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Untersuchungen zu Adsorption und Desorption des Wirkstoffs sind durchzuführen, außer wenn die Art und Weise, in der die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel verwendet werden, eine Bodenkontaminierung ausschließt, beispielsweise bei Verwendung im Vorratsschutz in geschlossenen Räumen oder bei mit Bürste aufgetragenen Wundbehandlungen für Bäume.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen über den Wirkstoff sind für mindestens vier Böden vorzulegen.

Kann aufgrund des schnellen Abbaus die Schüttelmethode (Batch Equilibrium Method) nicht angewandt werden, so sind Methoden wie die Schüttelmethode mit verkürzter Equilibrierungszeit, Abschätzungen zu quantitativen Struktur-Eigenschafts-Beziehungen (Quantitative Structure Property Relationship, QSPR) oder die Hochleistungsflüssigkeits-Chromatografie (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC) als mögliche Alternative in Erwägung zu ziehen. Kann die Schüttelmethode aufgrund der schwachen Adsorption nicht angewandt werden, so sind Säulenversuche zur Versickerung (siehe Nummer 7.1.4.1) als mögliche Alternative in Erwägung zu ziehen.

▼B

7.1.3.1.2. *Adsorption und Desorption der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte*

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Untersuchungen zu Adsorption und Desorption sind für alle Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte vorzulegen, bei denen in Untersuchungen zum Abbau im Boden eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

a) sie entsprechen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchungen einem Anteil von mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge;

b) sie entsprechen bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen einem Anteil von mehr als 5 % der zugesetzten Wirkstoffmenge;

c) das Bildungsmaximum ist am Ende der Untersuchung nicht erreicht, entspricht jedoch bei der letzten Messung mindestens 5 % des Wirkstoffs;

d) für alle bei Lysimeterversuchen nachgewiesenen Metaboliten, deren jährliche mittlere Konzentration im Sickerwasser über 0,1 µg/l liegt.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen zu Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukten sind für mindestens drei Böden durchzuführen.

Kann aufgrund des schnellen Abbaus die Schüttelmethode nicht angewandt werden, so sind Methoden wie die Schüttelmethode mit verkürzter Equilibrierungszeit, QSPR oder die HPLC als mögliche Alternative in Erwägung zu ziehen. Kann die Schüttelmethode aufgrund der schwachen Adsorption nicht angewandt werden, so sind Säulenversuche zur Versickerung (siehe Nummer 7.1.4.1) als mögliche Alternative in Erwägung zu ziehen.

7.1.3.2. Zeitabhängige Sorption

Als höherstufige Option können auch Informationen über die zeitabhängige Sorption vorgelegt werden.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Notwendigkeit einer Untersuchung der zeitabhängigen Sorption ist mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

Versuchsbedingungen

Bis zur Aufnahme einschlägiger Leitlinien in die in Nummer 6 der Einleitung genannte Liste sind Art und Bedingungen der durchzuführenden Untersuchung mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern. Der Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeit ist ebenfalls zu prüfen. Die Daten zur zeitabhängigen Sorption müssen kompatibel sein mit dem Modell, in dem diese Werte verwendet werden.

7.1.4. *Mobilität im Boden*

7.1.4.1. Säulenversuche zur Versickerung

7.1.4.1.1. *Säulenversuche zur Versickerung des Wirkstoffs*

Die Säulenversuche zur Versickerung des Wirkstoffs müssen ausreichend Daten liefern, damit die Mobilität und die Versickerungsneigung des Wirkstoffs bewertet werden können.

▼B

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Sofern es bei den Untersuchungen zu Adsorption und Desorption gemäß Nummer 7.1.2 aufgrund der schwachen Adsorption (z. B. K_{oc} < 25 l/kg) nicht möglich ist, zuverlässige Werte für den Adsorptionskoeffizienten zu erhalten, so sind Versuche in mindestens vier Böden durchzuführen.

7.1.4.1.2. *Säulenversuche zur Versickerung der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte*

Die Untersuchung muss ausreichend Daten liefern, damit Mobilität und Versickerungsneigung der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte bewertet werden können.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Sofern es in den Untersuchungen zu Adsorption und Desorption gemäß Nummer 7.1.2 aufgrund der schwachen Adsorption (z. B. K_{oc} < 25 l/kg) nicht möglich ist, zuverlässige Werte für den Adsorptionskoeffizienten zu erhalten, so sind Versuche in mindestens drei Böden durchzuführen.

7.1.4.2. Lysimeterversuche

Erforderlichenfalls sind Lysimeterversuche durchzuführen, die Aufschluss geben über

— die Mobilität im Boden,

— das Potenzial zur Versickerung in das Grundwasser,

— die potenzielle Verteilung im Boden.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Bei der Entscheidung darüber, ob Lysimeterversuche als experimentelle Freilandversuche im Rahmen einer stufenweisen Bewertung der Versickerung durchgeführt werden müssen, sind die Ergebnisse der Untersuchungen zum Abbau und andere Untersuchungen zur Mobilität sowie die voraussichtlichen Umweltkonzentrationen im Grundwasser (PEC_{GW}), die gemäß Anhang A Abschnitt 9 der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 berechnet wurden, zu berücksichtigen. Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Versuche sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen müssen den realistischerweise ungünstigsten Fall abdecken und so lange dauern, dass eine mögliche Versickerung beobachtet werden kann, wobei Bodenart, Klimabedingungen, Aufwandmenge sowie Häufigkeit und Zeitraum der Anwendung zu berücksichtigen sind.

Das Wasser, das aus den Bodensäulen austritt, muss in geeigneten Abständen analysiert werden, und bei der Ernte sind die Rückstände im Pflanzenmaterial zu bestimmen. Bei Versuchsende müssen die Rückstände im Bodenprofil in mindestens 5 Schichten bestimmt werden. Zwischenzeitliche Probenahmen sind zu vermeiden, da das Entfernen von Pflanzen (außer bei der Ernte gemäß der üblichen landwirtschaftlichen Praxis) und Boden den Versickerungsprozess beeinflusst.

Niederschläge, Boden- und Lufttemperaturen müssen regelmäßig, d. h. mindestens wöchentlich, aufgezeichnet werden.

Die Lysimeter müssen mindestens 100 cm tief sein. Die Bodenkerne müssen ungestört sein. Die Bodentemperaturen müssen denen im Feld ähneln. Erforderlichenfalls ist zusätzlich zu bewässern, um ein optimales Pflanzenwachstum sicherzustellen und zu gewährleisten, dass die

▼B

Menge des Sickerwassers derjenigen in den Regionen ähnelt, für die eine Zulassung beantragt wird. Muss der Boden während der Untersuchung aus ackerbaulichen Gründen gestört werden, so darf die Bearbeitungsgrenze nicht tiefer als 25 cm liegen.

7.1.4.3. Freilandversuche zur Versickerung

Erforderlichenfalls sind Freilandversuche zur Versickerung durchzuführen, die Aufschluss geben über

— die Mobilität im Boden,

— das Potenzial zur Versickerung in das Grundwasser,

— die potenzielle Verteilung im Boden.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Bei der Entscheidung darüber, ob Freilandversuche zur Versickerung als experimentelle Freilandversuche im Rahmen einer stufenweisen Bewertung der Versickerung durchgeführt werden müssen, sind die Ergebnisse der Untersuchungen zum Abbau und andere Untersuchungen zur Mobilität sowie die voraussichtlichen Umweltkonzentrationen im Grundwasser (PEC_{GW}), die gemäß Anhang A Abschnitt 9 der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 berechnet wurden, zu berücksichtigen. Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Versuche sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

Versuchsbedingungen

Die Versuche müssen den realistischerweise ungünstigsten Fall abdecken, wobei Bodenart, Klimabedingungen, Aufwandmenge sowie Häufigkeit und Zeitraum der Anwendung zu berücksichtigen sind.

Das Wasser muss in geeigneten Abständen analysiert werden. Bei Versuchsende müssen die Rückstände im Bodenprofil in mindestens 5 Schichten bestimmt werden. Zwischenzeitliche Probenahmen von Pflanzen- und Bodenmaterial sind zu vermeiden (außer bei der Ernte gemäß der üblichen landwirtschaftlichen Praxis), da das Entfernen von Pflanzen und Boden den Versickerungsprozess beeinflusst.

Niederschläge, Boden- und Lufttemperaturen müssen regelmäßig (mindestens wöchentlich) aufgezeichnet werden.

Der Grundwasserstand der Versuchsfelder ist anzugeben. Je nach Versuchsaufbau ist eine detaillierte hydrologische Charakterisierung des Versuchfelds vorzunehmen. Falls während der Versuche Risse im Boden beobachtet werden, so ist dies ausführlich zu beschreiben.

Die Anzahl und Lage der Vorrichtungen für die Wasserprobenahme ist sorgfältig zu planen. Die Anordnung dieser Vorrichtungen im Boden darf nicht zur Bildung von präferenziellen Fließwegen führen.

7.2. **Verbleib und Verhalten in Wasser und im Sediment**

Die vorgelegten Angaben und die Angaben für ein oder mehrere den Wirkstoff enthaltende(s) Pflanzenschutzmittel sowie sonstige relevante Angaben müssen ausreichen, um Folgendes festzustellen oder abzuschätzen:

▼B

a) Persistenz in Wassersystemen (Bodensediment und Wasser einschließlich suspendierter Teilchen),

b) Ausmaß der Gefährdung von Wasser- und Sedimentorganismen,

c) Potenzial für eine Kontaminierung des Oberflächenwassers und des Grundwassers.

7.2.1. *Abbauweg und -geschwindigkeit in aquatischen Systemen (chemischer und fotochemischer Abbau)*

Die vorgelegten Daten und Informationen sowie sonstige maßgeblichen Daten und Informationen müssen ausreichen, um

a) die relative Bedeutung der jeweiligen Prozessarten (Verhältnis von chemischem zu biologischem Abbau) zu ermitteln;

b) sofern möglich die einzelnen vorhandenen Bestandteile zu ermitteln,

c) das relative Verhältnis der vorhandenen Bestandteile und ihre Verteilung im Wasser, einschließlich suspendierter Teilchen, und im Sediment zu ermitteln und

d) den betreffenden Rückstand, dem Nichtziel-Arten ausgesetzt sind oder möglicherweise ausgesetzt werden, bestimmen zu können.

7.2.1.1. Hydrolytischer Abbau

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Hydrolyserate gereinigter Wirkstoffe bei 20 oder 25 °C ist zu bestimmen und anzugeben. Die Untersuchungen zum hydrolytischen Abbau sind auch für Abbau- und Reaktionsprodukte durchzuführen, die zu irgendeinem Zeitpunkt in der Hydrolyseuntersuchung mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge entsprechen, sofern die Untersuchung mit dem Wirkstoff keine ausreichenden Daten über ihren Abbau liefert. Es sind keine weiteren Hydrolyseangaben zu Abbauprodukten erforderlich, wenn diese als in Wasser stabil gelten.

Versuchsbedingungen

Die Hydrolyserate bei pH-Werten von 4, 7 und 9 unter sterilen Bedingungen und Lichtausschluss ist für 20 oder 25 °C anzugeben. Bei stabilen Wirkstoffen oder solchen mit geringer Hydrolysegeschwindigkeit bei 20-25 °C ist die Geschwindigkeit bei 50 °C oder einer anderen Temperatur über 50 °C zu bestimmen. Zeigt sich bei 50 °C oder darüber ein Abbau, so ist die Abbaugeschwindigkeit bei mindestens drei weiteren Temperaturen zu bestimmen; außerdem muss ein Arrhenius-Diagramm erstellt werden, damit die Hydrolysegeschwindigkeit bei 20 und bei 25 °C abgeschätzt werden kann. Die Hydrolyseprodukte und die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten sind anzugeben. Die geschätzten DegT50-Werte sind für 20 oder für 25 °C anzugeben.

7.2.1.2. Direkter fotochemischer Abbau

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Für Verbindungen mit einem molaren (dekadischen) Absorptionskoeffizienten (ε) > 10 L × mol^{-1} × cm^{-1} bei einer Wellenlänge (λ) ≥ 295 nm muss die direkte Fototransformation der gereinigten Wirkstoffe bestimmt und angegeben werden, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass keine Kontamination des Oberflächenwassers stattfindet.

▼B

Die Untersuchungen zum direkten fotochemischen Abbau sind auch für Metabolite, Abbau- und Reaktionsprodukte durchzuführen, die zu irgendeinem Zeitpunkt in der Fotolyseuntersuchung mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge entsprechen, sofern die Untersuchung mit dem Wirkstoff keine ausreichenden Daten über ihren Abbau liefert.

Es sind keine weiteren Fotolyseangaben zu Abbauprodukten erforderlich, wenn diese als unter fotolytischen Bedingungen stabil gelten.

Versuchsbedingungen

Es ist die direkte Fototransformation in gereinigtem (z. B. destilliertem) gepuffertem Wasser bei künstlichem Licht unter sterilen Bedingungen, erforderlichenfalls unter Einsatz eines Lösungsvermittlers, zu bestimmen und anzugeben. Im ersten theoretischen Schritt ist auf Grundlage des molaren Extinktionskoeffizienten des Wirkstoffs eine höchstmögliche Fotolysegeschwindigkeit abzuschätzen. Wird die Fotolyse als möglicherweise signifikanter Abbauweg erachtet, so sind Fotolyseversuche zur Bestimmung des Dosisbereichs durchzuführen (Stufe 2). Für Wirkstoffe, bei denen auf Stufe 2 eine signifikante Fotolyse erkennbar ist, sind Quantenausbeute und direkter Fotolyseweg/direkte Fotolysegeschwindigkeit (Stufe 3 und 4) zu bestimmen. Die Identität der gebildeten Abbauprodukte, welche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchung > 10 % des eingesetzten Wirkstoffs entsprechen, ist anzugeben. Ferner sind eine Massenbilanz über mindestens 90 % der eingesetzten Radioaktivität sowie die fotochemische Halbwertszeit (DT50) anzugeben.

7.2.1.3. Indirekter fotochemischer Abbau

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Untersuchungen zum indirekten fotochemischen Abbau können vorgelegt werden, wenn aus anderen Daten hervorgeht, dass Abbauweg und -geschwindigkeit in der wässrigen Phase durch indirekten fotochemischen Abbau erheblich beeinflusst werden kann.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen sind in einem wässrigen System mit organischen (Huminstoffe) und anorganischen (Salze) Verbindungen in einer Zusammensetzung, die für natürliche Oberflächengewässer typisch ist, durchzuführen.

7.2.2. *Abbauweg und -geschwindigkeit beim biologischen Abbau in aquatischen Systemen*

7.2.2.1. „Leichte biologische Abbaubarkeit“

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Es ist der Versuch zur „leichten biologischen Abbaubarkeit“ durchzuführen. Wird kein solcher Versuch vorgelegt, so gilt der Wirkstoff standardmäßig als nicht „leicht biologisch abbaubar“.

7.2.2.2. Aerobe Mineralisierung im Oberflächenwasser

Die vorgelegten Daten und Informationen sowie sonstige maßgebliche Daten und Informationen müssen ausreichen, um

a) die einzelnen Bestandteile zu ermitteln, die zu irgendeinem Zeitpunkt mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge entsprechen, und nach Möglichkeit die nicht extrahierbaren Rückstände festzustellen;

b) sofern möglich, die einzelnen Bestandteile zu ermitteln, die bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen mehr als 5 % der zugesetzten Wirkstoffmenge entsprechen;

▼B

c) sofern möglich, die einzelnen Bestandteile (> 5 %) zu ermitteln, bei denen am Ende der Untersuchung das Bildungsmaximum noch nicht erreicht ist;

d) sofern möglich, sonstige einzelne Bestandteile zu bestimmen oder zu beschreiben;

e) sofern relevant, das relative Verhältnis der vorhandenen Bestandteile (Massenbilanz) zu ermitteln und

f) sofern relevant, den betreffenden Sedimentrückstand, dem Nichtziel-Arten ausgesetzt sind oder möglicherweise ausgesetzt werden, bestimmen zu können.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Untersuchungen zur aeroben Mineralisierung im Oberflächenwasser sind vorzulegen, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass keine Kontamination von offenen Gewässern (Süßwasser, Mündungs- und Meerwasser) stattfindet.

Versuchsbedingungen

Es sind Abbaugeschwindigkeit und -weg(e) für eine „pelagische“ Untersuchung oder für einen Test mit suspendiertem Sediment anzugeben. Erforderlichenfalls ist auf zusätzliche Untersuchungssysteme zurückzugreifen, die sich in Bezug auf Gehalt an organisch gebundenem Kohlenstoff, Textur bzw. pH-Wert unterscheiden.

Die Ergebnisse sind in Form schematischer Zeichnungen mit den jeweiligen Abbauwegen und in Form einer Bilanz darzustellen, die die Verteilung der radioaktiven Markierung im Wasser und erforderlichenfalls im Sediment in Abhängigkeit von der Zeit für folgende Stoffe zeigt:

a) Wirkstoff,

b) CO_2,

c) flüchtige Verbindungen, ausgenommen CO_2, und

d) einzelne identifizierte Umwandlungsprodukte.

Die Untersuchung darf höchstens 60 Tage dauern, außer bei Anwendung des semikontinuierlichen Verfahrens mit regelmäßiger Erneuerung der Testsuspension. Die Testdauer des Batch-Tests kann jedoch auf maximal 90 Tage ausgedehnt werden, wenn der Abbau der Testsubstanz binnen der ersten 60 Tage begonnen hat.

7.2.2.3. Wasser-Sediment-Untersuchung

Die vorgelegten Informationen sowie sonstige maßgebliche Informationen müssen ausreichen, um

a) die einzelnen Bestandteile zu ermitteln, die zu irgendeinem Zeitpunkt mehr als 10 % der zugesetzten Wirkstoffmenge entsprechen, und nach Möglichkeit die nicht extrahierbaren Rückstände festzustellen;

b) sofern möglich, die einzelnen Bestandteile zu ermitteln, die bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen mehr als 5 % der zugesetzten Wirkstoffmenge entsprechen;

c) sofern möglich, die einzelnen Bestandteile (> 5 %) zu ermitteln, bei denen am Ende der Untersuchung das Bildungsmaximum noch nicht erreicht ist;

▼B

d) sofern möglich, auch sonstige einzelne Bestandteile zu bestimmen oder zu beschreiben;

e) das relative Verhältnis der Bestandteile (Massenbilanz) zu ermitteln und

f) den betreffenden Sedimentrückstand, dem Nichtziel-Arten ausgesetzt sind oder möglicherweise ausgesetzt werden, bestimmen zu können.

Unter nicht extrahierbaren Rückständen sind chemische Stoffe zu verstehen, die von Wirkstoffen in Pflanzenschutzmitteln stammen, welche gemäß der guten landwirtschaftlichen Praxis verwendet wurden und nicht durch Verfahren extrahiert werden können, welche die chemische Natur dieser Rückstände oder die Natur der Sedimentmatrix nicht wesentlich verändern. Durch Stoffwechselprozesse entstandene Bruchstücke, die zu natürlichen Produkten führen, gelten nicht als nicht extrahierbare Rückstände.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Ergebnisse der Wasser-Sediment-Untersuchung sind vorzulegen, es sei denn, der Antragsteller kann nachweisen, dass Oberflächenwasser nicht kontaminiert werden kann.

Versuchsbedingungen

Der Abbauweg bzw. die Abbauwege sind für zwei Wasser-Sediment-Systeme anzugeben. Die beiden ausgewählten Sedimente müssen sich in Bezug auf den Gehalt an organisch gebundenem Kohlenstoff und die Textur sowie erforderlichenfalls in Bezug auf den pH-Wert unterscheiden.

Die Ergebnisse sind in Form schematischer Zeichnungen mit den jeweiligen Abbauwegen und in Form einer Bilanz darzustellen, die die Verteilung der radioaktiven Markierung im Wasser und im Sediment in Abhängigkeit von der Zeit für folgende Stoffe zeigt:

a) Wirkstoff,

b) CO_2,

c) flüchtige Verbindungen, ausgenommen CO_2,

d) einzelne identifizierte Umwandlungsprodukte,

e) nicht identifizierte extrahierbare Stoffe und

f) nicht extrahierbare Rückstände im Sediment.

Die Untersuchung ist über mindestens 100 Tage durchzuführen. Ihre Dauer kann gegebenenfalls ausgedehnt werden, um den Abbauweg und die Verteilung des Wirkstoffs sowie seiner Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte im Wasser/Sediment zu bestimmen. Ist der Wirkstoff vor Ablauf der 100 Tage zu über 90 % abgebaut, so kann die Untersuchungsdauer verkürzt werden.

Das Abbaumuster der in der Wasser-Sediment-Untersuchung auftretenden potenziell relevanten Metaboliten ist entweder durch Ausweitung der Untersuchung mit dem Wirkstoff oder durch eine getrennte Untersuchung mit potenziell relevanten Metaboliten zu bestimmen.

7.2.2.4. Wasser-Sediment-Untersuchung unter Lichteinwirkung

Es gelten die allgemeinen Bestimmungen gemäß Nummer 7.2.2.3.

▼B

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Wenn der Prozess des fotochemischen Abbaus eine Rolle spielt, können zusätzlich die Ergebnisse einer Wasser-Sediment-Untersuchung unter Hell-/Dunkelbedingungen angegeben werden.

Versuchsbedingungen

Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Versuche sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

7.2.3. *Abbau in der gesättigten Zone*

Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Versuche sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

7.3. **Verbleib und Verhalten in der Luft**

7.3.1. *Abbauweg und -geschwindigkeit in der Luft*

Der Dampfdruck des gereinigten Wirkstoffs gemäß Nummer 2.2 ist anzugeben. Die Halbwertszeit des Wirkstoffs und jeglicher flüchtiger Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, die sich im Boden oder in natürlichen Wassersystemen gebildet haben, in der oberen Atmosphäre sind abzuschätzen und vorzulegen.

Die Halbwertszeiten des Wirkstoffs in der oberen Atmosphäre sind auch dann abzuschätzen, wenn Monitoring-Daten vorliegen, die dies ermöglichen.

7.3.2. *Atmosphärischer Transport*

Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Untersuchung sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Wenn der Auslösewert für die Verflüchtigung Vp = 10^{-5} Pa (Pflanze) oder 10^{-4} Pa (Boden) bei einer Temperatur von 20 °C überschritten wird und Maßnahmen zur Minderung (der Abdrift) erforderlich sind, können Daten aus Experimenten unter geschlossenen Bedingungen vorgelegt werden.

Erforderlichenfalls können Experimente zur Bestimmung der Deposition nach Verflüchtigung vorgelegt werden.

Bei der Entscheidung, ob diese Informationen erforderlich sind, ist mit den zuständigen nationalen Behörden Rücksprache zu halten.

7.3.3. *Lokale und globale Auswirkungen*

Bei Stoffen, die in großen Mengen ausgebracht werden, sind folgende Auswirkungen zu berücksichtigen:

— Treibhauspotenzial (GWP),

— Ozonabbaupotenzial (OPD),

— fotochemisches Ozonbildungspotenzial (POCP),

— Akkumulation in der Troposphäre,

— Versauerungspotenzial (AP),

— Eutrophierungspotenzial (EP).

▼B

7.4. **Rückstandsdefinition**

7.4.1. *Rückstandsdefinition für die Risikobewertung*

Die für die Risikobewertung relevante Rückstandsdefinition für jedes Kompartiment ist so festzulegen, dass sie alle Bestandteile (Wirkstoff, Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte) umfasst, die gemäß den im vorliegenden Abschnitt aufgeführten Kriterien ermittelt wurden.

Die chemische Zusammensetzung der in Boden, Grundwasser, Oberflächenwasser (Süßwasser, Mündungs- und Meereswasser), Sediment und Luft auftretenden Rückstände, die von der Verwendung oder der vorgeschlagenen Verwendung eines den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittels herrühren, ist zu berücksichtigen.

7.4.2. *Rückstandsdefinition für das Monitoring*

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der toxikologischen und ökotoxikologischen Untersuchungen ist der Rückstand für das Monitoring so zu definieren, dass die Bestandteile aus der Rückstandsdefinition für die Risikobewertung enthalten sind, die bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Untersuchungen als relevant gelten.

7.5. **Monitoring-Daten**

Es sind Monitoring-Daten zu Verbleib und Verhalten des Wirkstoffs und relevanter Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte in Boden, Grundwasser, Oberflächenwasser, Sediment und Luft vorzulegen.

ABSCHNITT 8

Ökotoxikologische Untersuchungen

Einleitung

1. Sämtliche biologischen Daten und Informationen, die für die Bewertung des ökotoxikologischen Profils des Wirkstoffs von Belang sind, müssen angegeben werden, darunter alle potenziellen Schadwirkungen, die bei den routinemäßigen ökotoxikologischen Untersuchungen festgestellt wurden. Auf Ersuchen der zuständigen nationalen Behörden sind ergänzende Untersuchungen durchzuführen, mit deren Hilfe die wahrscheinlich beteiligten Wirkungsmechanismen und die Bedeutung dieser Auswirkungen ermittelt werden können, sowie deren Ergebnisse vorzulegen.

2. Bei der ökotoxikologischen Bewertung ist dem Risiko Rechnung zu tragen, das der im Pflanzenschutzmittel verwendete Wirkstoff für Nichtziel-Organismen darstellt. Bei der Risikobewertung ist die Toxizität der Exposition gegenüberzustellen. Das Ergebnis eines solchen Vergleichs wird im Allgemeinen als Risikoquotient (RQ) bezeichnet. Der Risikoquotient kann auf verschiedene Arten ausgedrückt werden, beispielsweise als Verhältnis der Toxizität zur Exposition (toxicity:exposure ratio – TER) oder als Gefährdungsquotient (hazard quotient — HQ). Der Antragsteller muss den gemäß den Abschnitten 2, 5, 6, 7 und 8 vorgelegten Angaben Rechnung tragen.

3. Es kann sich als erforderlich erweisen, die aus dem Wirkstoff entstehenden Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte getrennt zu untersuchen, wenn eine Exposition von Nichtziel-Organismen möglich ist und wenn ihre Auswirkungen nicht anhand der für den Wirkstoff vorliegenden Ergebnisse bewertet werden können. Vor der Durchführung solcher Untersuchungen muss der Antragsteller den gemäß den Abschnitten 5, 6 und 7 vorgelegten Angaben Rechnung tragen.

Die durchgeführten Untersuchungen müssen eine Einstufung der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte als signifikant/nicht signifikant ermöglichen und Aufschluss über Art und Ausmaß der als wahrscheinlich erachteten Auswirkungen geben.

▼B

4. Bei bestimmten Untersuchungen kann es zweckmäßiger sein, anstelle des technischen Wirkstoffs ein repräsentatives Pflanzenschutzmittel zu verwenden, beispielsweise bei der Untersuchung von Nichtziel-Arthropoden, Bienen, der Reproduktion von Regenwürmern, von Bodenmikroflora und Nichtziel-Landpflanzen. Bei bestimmten Arten von Pflanzenschutzmitteln (z. B. Kapselsuspensionen) ist es zweckmäßiger, anstelle des Wirkstoffs anhand des Pflanzenschutzmittels zu testen, wenn die genannten Organismen dem Pflanzenschutzmittel als solches ausgesetzt sind. Handelt es sich um Pflanzenschutzmittel, bei denen der Wirkstoff stets mit einem Safener und/oder Synergisten und/oder in Verbindung mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden soll, so sind solche Pflanzenschutzmittel zu verwenden, die diese weiteren Stoffe enthalten.

5. Es sind die potenziellen Auswirkungen des Wirkstoffs auf die Biodiversität und das Ökosystem, einschließlich indirekter Auswirkungen durch Änderungen in den Nahrungsnetzen, zu untersuchen.

6. Im Falle von Leitlinien, nach denen die Untersuchungen so aufgebaut werden können, dass die wirksame Konzentration (EC_x) bestimmt wird, sind bei der Untersuchung ein EC_{10}-, ein EC_{20}- und ein EC_{50}-Wert sowie entsprechende 95 %-Konfidenzintervalle zu bestimmen. Wird der EC_x-Wert bestimmt, so ist trotzdem die Konzentration ohne beobachtbare Wirkung (NOEC-Wert) zu bestimmen.

   Vorliegende Untersuchungen mit annehmbaren Ergebnissen, die einen NOEC-Wert ergeben haben, müssen nicht erneut durchgeführt werden. Es ist die statistische Aussagekraft der aus solchen Untersuchungen gewonnenen NOEC-Werte zu bewerten.

7. Bei der Ausarbeitung eines Vorschlags für Umweltqualitätsnormen (UQN für den Jahresdurchschnitt, und UQN für die zulässige Höchstkonzentration) sind sämtliche Daten zur aquatischen Toxizität heranzuziehen. Die Methode zur Ableitung dieser Endpunkte ist im Dokument „Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards“ ([1]) zur Wasserrahmenrichtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([2]) dargelegt.

8. Um die Bedeutung der erzielten Untersuchungsergebnisse leichter bewerten zu können, einschließlich der Abschätzung der intrinsischen Toxizität und der die Toxizität beeinflussenden Faktoren, ist bei den verschiedenen Untersuchungen zur Toxizität für die betreffende Art möglichst derselbe Stamm (nachweislich ein und desselben Ursprungs) zu verwenden.

9. Bei der Versuchsplanung von höherstufigen Untersuchungen und der Datenanalyse sind geeignete statistische Verfahren anzuwenden, deren Einzelheiten in vollem Umfang darzulegen sind. Falls angezeigt und erforderlich, sind höherstufige Untersuchungen durch chemische Analysen zu untermauern, die belegen, dass die Exposition in geeigneter Höhe stattgefunden hat.

10. Bis zur Validierung und Annahme neuer Studien und eines neuen Konzepts für die Risikobewertung sind die vorhandenen Protokolle zu verwenden, um das akute und das chronische Risiko für Bienen zu bewerten, einschließlich der Risiken für das Überleben des Volkes und seine Entwicklung, und bei der Risikobewertung sind die subletalen Wirkungen zu ermitteln und zu messen.

8.1. **Auswirkungen auf Vögel und andere Landwirbeltiere**

Bei allen Fütterungsversuchen mit Vögeln und Säugetieren müssen die durchschnittlich erreichte Gesamtdosis sowie möglichst auch die Dosis in mg/kg Körpergewicht angegeben werden. Bei Verabreichung mit dem Futter muss der Wirkstoff gleichmäßig im Futter verteilt sein.

([1]) Europäische Gemeinschaften (2011), ISBN: 978-92-79-16228-2
([2]) ABl. L 327 vom 22.12.2000, S. 1.

▼B

8.1.1. *Auswirkungen auf Vögel*

8.1.1.1. Akute orale Toxizität bei Vögeln

Die akute orale Toxizität des Wirkstoffs für Vögel ist zu ermitteln.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Auswirkungen des Wirkstoffs auf Vögel müssen untersucht werden, es sei denn, der Wirkstoff ist in Pflanzenschutzmitteln enthalten, die beispielsweise in geschlossenen Räumen oder bei Wundbehandlungen verwendet werden, bei denen die Vögel weder direkt noch indirekt exponiert werden.

Untersuchungsbedingungen

Es sind die Untersuchungsergebnisse für die akute orale Toxizität (LD_{50}) des Wirkstoffs vorzulegen. Sofern verfügbar, muss die Untersuchung an einer Wachtelart (Japanische Wachtel — *Coturnix coturnix japonica* — oder Virginiawachtel — *Colinus virginianus*) durchgeführt werden, da bei diesen Arten nur selten ein Erbrechen auftritt. Die Untersuchung sollte nach Möglichkeit die LD_{50}–Werte liefern. Die tödliche Schwellendosis, Ansprech- und Erholungszeiten sowie LD_{10} und LD_{20} sind zusammen mit dem NOEL-Wert („No Observed Effect Level“ — Dosis ohne beobachtbare Wirkung) und die makroskopisch-pathologischen Befunde anzugeben. Lassen sich der LD_{10}- und der LD_{20}–Wert nicht abschätzen, so ist dies zu begründen. Der Versuchsaufbau ist so zu optimieren, dass ein möglichst genauer LD_{-50}-Wert erreicht wird.

Die bei der Untersuchung verwendete Höchstdosis darf 2 000 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht nicht überschreiten; je nach den Expositionswerten, die infolge der vorgesehenen Verwendung der Verbindung im Freiland zu erwarten sind, können jedoch höhere Dosen erforderlich sein.

8.1.1.2. Kurzzeittoxizität bei Vögeln bei Aufnahme mit dem Futter

Die Kurzzeittoxizität bei Aufnahme mit dem Futter ist in einer Untersuchung zu ermitteln. In einer solchen Studie sind die LC_{50}-Werte, die geringste tödliche Dosis (LLC), soweit möglich, die NOEC-Werte, Ansprech- und Erholungszeiten und die pathologischen Befunde anzugeben. Der LC_{50}- und der NOEC-Wert ist in die mit dem Futter aufgenommene Tagesdosis (LD_{50}) umzurechnen, ausgedrückt in mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/Tag und der NOEL-Wert ist in mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/Tag auszudrücken.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Eine (5-Tage-)Untersuchung der Toxizität des Wirkstoffs für Vögel bei Aufnahme mit dem Futter ist nur erforderlich, wenn die Wirkungsweise oder die Ergebnisse von Untersuchungen an Säugetieren darauf hindeuten, dass die tödliche Dosis (LD_{50}) bei Aufnahme mit dem Futter, die in der Untersuchung der Kurzzeittoxizität bei Aufnahme mit dem Futter gemessen wurde, unter dem LD_{50}–Wert liegen kann, der aus der Untersuchung der akuten oralen Toxizität resultiert. Die Kurzzeittoxizität bei Aufnahme mit dem Futter ist allein zu dem Zweck zu untersuchen, die intrinsische Toxizität bei Aufnahme mit dem Futter zu bestimmen, es sei denn, es lässt sich ein weiterer Zweck rechtfertigen.

Untersuchungsbedingungen

Es ist die gleiche Testtierart zu verwenden wie gemäß Nummer 8.1.1.1.

8.1.1.3. Subchronische und Reproduktionstoxizität bei Vögeln

Es sind die Untersuchungsergebnisse für die subchronische und die Reproduktionstoxizität des Wirkstoffs für Vögel vorzulegen. Der EC_{10}- und der EC_{20}–Wert sind anzugeben. Lassen sich diese nicht abschätzen, so ist dies zu begründen, und es ist der NOEC-Wert in mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/Tag anzugeben.

▼B

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung auf subchronische und Reproduktionstoxizität des Wirkstoffs für Vögel ist durchzuführen, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass nicht mit einer Exposition von adulten Tieren oder der Nistplätze während der Zeit der Jungenaufzucht zu rechnen ist. Ein solcher Nachweis ist durch Angaben zu untermauern, die belegen, dass während der Zeit der Jungenaufzucht keine Exposition oder keine verzögerte Wirkung eintritt.

Untersuchungsbedingungen

Es ist die gleiche Testtierart zu verwenden wie gemäß Nummer 8.1.1.1.

8.1.2. *Auswirkungen auf Landwirbeltiere, ausgenommen Vögel*

Die folgenden Informationen sind aus der Bewertung der Toxizität bei Säugetieren abzuleiten, die auf der Grundlage der Untersuchungen gemäß Abschnitt 5 vorgenommen wird.

8.1.2.1. Akute orale Toxizität bei Säugetieren

Es ist die akute orale Toxizität des Wirkstoffs für Säugetiere zu ermitteln; der LD_{50}-Wert ist in mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/Tag auszudrücken.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Auswirkungen des Wirkstoffs auf Säugetiere müssen untersucht werden, es sei denn, der Wirkstoff ist in Pflanzenschutzmitteln enthalten, die beispielsweise in geschlossenen Räumen oder bei Wundbehandlungen verwendet werden, bei denen Säugetiere weder direkt noch indirekt exponiert werden.

8.1.2.2. Langzeit- und Reproduktionstoxizität bei Säugetieren

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung auf Reproduktionstoxizität des Wirkstoffs für Säugetiere ist durchzuführen, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass nicht mit einer Exposition von adulten Tieren während der Zeit der Jungenaufzucht zu rechnen ist. Ein solcher Nachweis ist durch Angaben zu untermauern, die belegen, dass während der Zeit der Jungenaufzucht keine Exposition oder keine verzögerte Wirkung eintritt.

Es ist der empfindlichste für die Langzeittoxizität bei Säugetieren ökotoxikologisch relevante Endpunkt (NOAEL) in mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/Tag anzugeben. Der EC_{10}- und der EC_{20}-Wert sind anzugeben; der NOEC-Wert ist in mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/Tag anzugeben. Lassen sich der EC_{10}- und der EC_{20}–Wert nicht abschätzen, so ist dies zu begründen.

8.1.3. *Biokonzentration des Wirkstoffs bei Beutetieren von Vögeln und Säugetieren*

Bei Wirkstoffen mit einem log Pow >3 ist das Risiko infolge der Biokonzentration des Wirkstoffs in Beutetieren von Vögeln und Säugetieren zu bewerten.

8.1.4. *Auswirkungen auf wildlebende Landwirbeltiere (Vögel, Säugetiere, Reptilien und Amphibien)*

Es sind alle verfügbaren und maßgeblichen Daten zu möglichen Auswirkungen des betreffenden Wirkstoffs auf Vögel, Säugetiere, Reptilien und Amphibien (siehe Nummer 8.2.3), einschließlich Daten aus der offen zugänglichen Literatur, vorzulegen und bei der Risikobewertung zu berücksichtigen.

▼B

8.1.5. *Endokrinschädliche Eigenschaften*

Es ist zu prüfen, ob der Wirkstoff gemäß EU- oder internationalen Leitlinien als potenzieller endokriner Disruptor einzustufen ist. Hierzu können die Ausführungen im Abschnitt zur Toxizität bei Säugetieren (Abschnitt 5) herangezogen werden. Darüber hinaus sind alle anderen verfügbaren Informationen zum Toxizitätsprofil und zur Wirkungsweise zu berücksichtigen. Wird bei der Bewertung festgestellt, dass der Wirkstoff als potenzieller endokriner Disruptor einzustufen ist, so sind Art und Bedingungen der durchzuführenden Untersuchung mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

8.2. **Auswirkungen auf Wasserorganismen**

Die Ergebnisse der Untersuchungen gemäß den Nummern 8.2.1, 8.2.4 und 8.2.6 sind für jeden Wirkstoff vorzulegen; sie sind durch Analysedaten zur Konzentration des Wirkstoffs in den Testmedien zu untermauern.

Wird bei den Untersuchungen auf aquatische Toxizität ein schwer löslicher Wirkstoff verwendet, so können Grenzkonzentrationen unter 100 mg Wirkstoff/l annehmbar sein; es ist jedoch zu verhindern, dass der Wirkstoff im Testmedium ausfällt, und gegebenenfalls ist ein Lösungsvermittler, ein zusätzliches Lösungsmittel oder ein Dispergiermittel zu verwenden. Die zuständigen nationalen Behörden können Untersuchungen mit dem Pflanzenschutzmittel anordnen, wenn an der Löslichkeitsgrenze des Wirkstoffs keine biologische Wirkung eintritt.

Die toxikologischen Endpunkte (wie LC_{50}, EC_{10}, EC_{20}, EC_{50} und NOEC) sind anhand der Nominalkonzentrationen oder der gemessenen mittleren/Anfangskonzentrationen zu berechnen.

8.2.1. *Akute Toxizität bei Fischen*

Es sind die Untersuchungsergebnisse für die akute Toxizität bei Fischen (LC_{50}–Wert) vorzulegen, und die beobachteten Auswirkungen sind im Einzelnen darzulegen.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung ist an der Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) durchzuführen.

Untersuchungsbedingungen

Es ist die akute Toxizität des Wirkstoffs für Fische ist zu ermitteln. Um die Versuche mit Fischen auf ein Mindestmaß zu begrenzen, ist bei der Untersuchung auf akute Toxizität bei Fischen ein Schwellenwert-Ansatz zu erwägen. Es ist ein Limit-Test zur akuten Toxizität bei Fischen mit 100 mg Wirkstoff/l oder einer geeigneten Konzentration durchzuführen, die nach Berücksichtigung der Schwellenexposition aus den aquatischen Endpunkten (Nummern 8.2.4, 8.2.6 oder 8.2.7) ausgewählt wird. Wird beim Limit-Test mit Fischen Mortalität festgestellt, so ist ein Dosis-Wirkungs-Versuch zur Bestimmung der akuten Toxizität bei Fischen durchzuführen, anhand dessen der LC_{50}–Wert für die Risikobewertung bestimmt werden kann, die gemäß der Analyse des betreffenden Risikoquotienten durchzuführen ist (siehe Nummer 2 der Einleitung).

8.2.2. *Langzeittoxizität und chronische Toxizität bei Fischen*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Für jeden Wirkstoff sind die Ergebnisse von Untersuchungen zur Langzeittoxizität bzw. zur chronischen Toxizität bei Fischen vorzulegen, sofern mit einer Exposition des Oberflächenwassers zu rechnen ist und der Stoff in Wasser stabil ist, d. h. dass im Zeitraum von 24 Stunden weniger als 90 % des ursprünglichen Stoffes durch Hydrolyse verloren geht (siehe Nummer 7.2.1.1). In diesem Fall ist eine Toxizitätsuntersuchung bei Jungstadien von Fischen durchzuführen. Werden jedoch die Ergebnisse einer Lebenszyklusuntersuchung bei Fischen vorgelegt, so ist keine Untersuchung bei Jungstadien erforderlich.

▼B

8.2.2.1. Toxizitätsuntersuchung bei Jungstadien von Fischen

Die Untersuchung muss Angaben über die Auswirkungen auf die Entwicklung, das Wachstum und das Verhalten sowie Einzelheiten zu den beobachteten Auswirkungen auf die Jungstadien von Fischen liefern. Der EC_{10}- und der EC_{20}–Wert sind anzugeben ebenso wie der NOEC-Wert. Lassen sich der EC_{10}- und der EC_{20}–Wert nicht abschätzen, so ist dies zu begründen.

8.2.2.2. Untersuchung über den gesamten Lebenszyklus bei Fischen

Die Untersuchung muss Angaben über die Auswirkungen auf die Reproduktion der Elterngeneration und die Lebensfähigkeit der Nachkommengeneration liefern. Der EC_{10}- und der EC_{20}–Wert sind anzugeben ebenso wie der NOEC-Wert.

Bei Wirkstoffen, die nicht als potenzielle endokrine Disruptoren einzustufen sind, kann je nach der Persistenz und dem Bioakkumulationspotenzial des Wirkstoffs eine Untersuchung über den gesamten Lebenszyklus bei Fischen erforderlich sein.

Bei Wirkstoffen, die den Screening-Anforderungen eines der Screenings-Tests bei Fischen genügen oder bei denen es andere Anzeichen endokrinschädlicher Auswirkungen (siehe Nummer 8.2.3) gibt, sind weitere geeignete Endpunkte in den Test einzubeziehen und mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

Versuchsbedingungen

Bei der Gestaltung der Untersuchungen ist den Aspekten Rechnung zu tragen, die in Untersuchungen der vorhergehenden Stufen, Toxizitätsuntersuchungen bei Säugetieren und Vögeln sowie durch Auswertung sonstiger Angaben festgestellt wurden. Die Expositionsbedingungen sind dementsprechend zu wählen, wobei die vorgeschlagenen Aufwandmengen zu berücksichtigen sind.

8.2.2.3. Biokonzentration bei Fischen

Anhand der Untersuchung auf Biokonzentration bei Fischen sind die Biokonzentrationsfaktoren, die Aufnahmekonstanten und die Ausscheidungskonstanten, die unvollständige Ausscheidung, die im Fisch gebildeten Metaboliten und, sofern verfügbar, Angaben zur organspezifischen Akkumulation zu ermitteln.

Zu allen Angaben für die einzelnen Testwirkstoffe sind die Konfidenzintervalle anzugeben. Die Biokonzentrationsfaktoren sind als Funktion des Gesamtfrischgewichts und des Lipidgehalts der Fische anzugeben.

In diesem Zusammenhang sind die gemäß Nummer 6.2.5 vorgelegten Angaben zu berücksichtigen, sofern maßgeblich.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Biokonzentration des Wirkstoffs ist in folgenden Fällen zu bewerten:

— log P_{ow} größer als 3 (siehe Nummer 2.7) oder bei sonstigen Anzeichen einer Biokonzentration und

— der Stoff ist in Wasser stabil ist, d. h. im Zeitraum von 24 Stunden geht weniger als 90 % des ursprünglichen Stoffes durch Hydrolyse verloren (siehe Nummer 7.2.1.1).

8.2.3. *Endokrinschädliche Eigenschaften*

Es ist zu prüfen, ob der Wirkstoff gemäß EU- oder internationalen Leitlinien als potenzieller endokriner Disruptor im Hinblick auf Nichtziel-Wasserorganismen einzustufen ist. Darüber hinaus sind alle anderen verfügbaren Informationen zum Toxizitätsprofil und zur Wirkungsweise zu berücksichtigen. Wird bei der Bewertung festgestellt, dass der

▼B

Wirkstoff als potenzieller endokriner Disruptor einzustufen ist, so sind Art und Bedingungen der durchzuführenden Untersuchung mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

8.2.4. *Akute Toxizität bei wirbellosen Wasserlebewesen*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die akute Toxizität ist für eine Daphnien-Art zu ermitteln (vorzugsweise *Daphnia magna*). Bei Wirkstoffen mit insektizider Wirkung oder Wirkstoffen, die eine insektizide Aktivität aufweisen, ist eine zweite Art zu untersuchen, z. B. Larven der Zuckmücke oder Schwebegarnelen (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. Akute Toxizität bei *Daphnia magna*

Es ist ein 24-Stunden- und ein 48-Stunden-Test zur akuten Toxizität des Wirkstoffs mit *Daphnia magna* durchzuführen, wobei die Toxizität als mittlere wirksame Konzentration (EC_{50}) in Bezug auf die Immobilisierung und nach Möglichkeit als Höchstkonzentration anzugeben ist, bei der noch keine Immobilisierung eintritt.

Versuchsbedingungen

Es sind Konzentrationen bis zu 100 mg Wirkstoff/l zu testen. Deuten die Ergebnisse eines Tests zur Bestimmung des Dosisbereichs darauf hin, dass keine Auswirkungen zu erwarten sind, kann ein Limit-Test mit 100 mg Wirkstoff/l durchgeführt werden.

8.2.4.2. Akute Toxizität bei einer weiteren Art wirbelloser Wasserlebewesen

Es ist ein 24-Stunden- und ein 48-Stunden-Test zur akuten Toxizität des Wirkstoffs bei einer weiteren Art wirbelloser Wasserlebewesen durchzuführen, wobei die Toxizität als mittlere wirksame Konzentration (EC_{50}) in Bezug auf die Immobilisierung und nach Möglichkeit als Höchstkonzentration anzugeben ist, bei der noch keine Immobilisierung eintritt.

Versuchsbedingungen

Es gelten die Bedingungen gemäß Nummer 8.2.4.1.

8.2.5. *Langzeittoxizität und chronische Toxizität bei wirbellosen Wasserlebewesen*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Für jeden Wirkstoff sind die Ergebnisse von Untersuchungen zur Langzeittoxizität bzw. zur chronischen Toxizität bei wirbellosen Wasserlebewesen vorzulegen, sofern mit einer Exposition des Oberflächenwassers zu rechnen ist und der Stoff in Wasser stabil ist, d. h. dass im Zeitraum von 24 Stunden weniger als 90 % des ursprünglichen Stoffes durch Hydrolyse verloren geht (siehe Nummer 7.2.1.1).

Es ist eine Untersuchung zur chronischen Toxizität mit einer Art wirbelloser Wasserlebewesen vorzulegen. Wurde anhand zweier Arten wirbelloser Wasserlebewesen auf akute Toxizität untersucht, so sind die Endpunkte für die akute Toxizität heranzuziehen (siehe Nummer 8.2.4) um geeignete Tierarten für die Untersuchung auf chronische Toxizität zu ermitteln.

Ist der Wirkstoff ein Wachstumsregler für Insekten, so ist eine zusätzliche Untersuchung zur chronischen Toxizität mit einer Tierart durchzuführen, die nicht zu den Krebstieren gehört, wie *Chironomus spp*.

8.2.5.1. Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei *Daphnia magna*

Bei der Untersuchung zur Reproduktions- und zur Entwicklungstoxizität bei *Daphnia magna* sind schädliche Auswirkungen wie Immobilisierung und Verlust der Reproduktionsfähigkeit zu messen und die

▼B

beobachteten Auswirkungen im Einzelnen darzulegen. Der EC_{10}- und der EC_{20}-Wert sind anzugeben ebenso wie der NOEC-Wert. Lassen sich der EC_{10}- und der EC_{20}-Wert nicht abschätzen, so ist dies zu begründen.

8.2.5.2. Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei einer weiteren Art wirbelloser Wasserlebewesen

Bei der Untersuchung zur Reproduktions- und zur Entwicklungstoxizität bei einer weiteren Art wirbelloser Wasserlebewesen sind schädliche Auswirkungen wie Immobilisierung und Verlust der Reproduktionsfähigkeit zu messen und die beobachteten Auswirkungen im Einzelnen darzulegen. Der EC_{10}- und der EC_{20}-Wert sind anzugeben ebenso wie der NOEC-Wert. Lassen sich der EC_{10}- und der EC_{20}-Wert nicht abschätzen, so ist dies zu begründen.

8.2.5.3. Entwicklung und Schlupf bei *Chironomus riparius*

Der Wirkstoff ist in die Wasserphase über dem Sediment zu applizieren und es sind die Auswirkungen auf Überleben und Entwicklung von *Chironomus riparius* zu messen, einschließlich der Auswirkungen auf den Schlupf der Adulten, damit Endpunkte für diejenigen Wirkstoffe ermittelt werden, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie mit den Häutungshormonen bei Insekten interferieren oder die andere Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bei Insekten haben. Der EC_{10}- und der EC_{20}-Wert sind anzugeben ebenso wie der NOEC-Wert.

Versuchsbedingungen

Es sind die Konzentrationen des Wirkstoffs im darüberstehenden Wasser und im Sediment zu messen, um den EC_{10}-, den EC_{20}– und den NOEC-Wert zu ermitteln. Der Wirkstoff ist so oft zu messen, dass anhand der Nominalkonzentrationen sowie der zeitlich gewichteten Durchschnittskonzentrationen Testendpunkte berechnet werden können.

8.2.5.4. Sedimentorganismen

Indizieren die Untersuchungen zum Verbleib in der Umwelt bzw. lassen diese eine Akkumulierung des Wirkstoffs im Wassersediment absehen, so ist zu prüfen, wie sich dies auf die Sedimentorganismen auswirkt. Es ist das chronische Risiko für *Chironomus riparius* bzw. *Lumbriculus spp.* zu ermitteln. Bei Vorliegen anerkannter Leitlinien kann eine andere geeignete Testtierart verwendet werden. Der Wirkstoff ist in der wässrigen Phase oder der Sedimentphase eines Wasser-Sediment-Systems auszubringen, wobei der Hauptexpositionsweg zu berücksichtigen ist. Der wichtigste aus der Untersuchung gewonnene Endpunkt ist in mg Wirkstoff/kg Trockensediment und mg Wirkstoff/l Wasser anzugeben; es sind der EC_{10}-, der EC_{20}- sowie der NOEC-Wert anzugeben.

Untersuchungsbedingungen

Es sind die Konzentrationen des Wirkstoffs im darüberstehenden Wasser und im Sediment zu messen, um den EC_{10}-, den EC_{20}- und den NOEC-Wert zu ermitteln.

8.2.6. *Auswirkungen auf das Algenwachstum*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung ist anhand einer Grünalge (wie *Pseudokirchneriella subcapitata*, auch *Selenastrum capricornutum* genannt) durchzuführen.

Bei Wirkstoffen mit herbizider Wirkung ist eine Untersuchung an einer zweiten Art einer anderen taxonomischen Gruppe wie einer Kieselalge durchzuführen, z. B. *Navicula pelliculosa*.

Der EC_{10}-, der EC_{20}- und der EC_{50}-Wert sind anzugeben ebenso wie die entsprechenden NOEC-Werte.

▼B

8.2.6.1. Auswirkungen auf das Wachstum von Grünalgen

Bei der Untersuchung sind anhand von Messungen der Biomasse oder von Ersatzmessgrößen der EC_{10}-, der EC_{20}- und der EC_{50}-Wert für Grünalgen und die entsprechenden NOEC-Werte für die Geschwindigkeit des Algenwachstums und den Zuwachs zu ermitteln.

Untersuchungsbedingungen

Es sind Konzentrationen bis zu 100 mg Wirkstoff/l zu testen. Deuten die Ergebnisse eines Tests zur Bestimmung des Dosisbereichs darauf hin, dass bei niedrigeren Konzentrationen keine Auswirkungen zu erwarten sind, so kann ein Limit-Test mit 100 mg Wirkstoff/l durchgeführt werden.

8.2.6.2. Auswirkungen auf das Wachstum einer weiteren Algenart

Bei der Untersuchung sind anhand von Messungen der Biomasse oder von Ersatzmessgrößen der EC_{10}-, der EC_{20}- und der EC_{50}-Wert für eine weitere Algenart und die entsprechenden NOEC-Werte für die Geschwindigkeit des Algenwachstums und den Zuwachs zu ermitteln.

Versuchsbedingungen

Es gelten die Versuchsbedingungen gemäß Nummer 8.2.6.1.

8.2.7. *Auswirkungen auf Wassermakrophyten*

Bei der Untersuchung sind anhand der gemessenen Frondzahl und mindestens einer weiteren Messvariable (Trockengewicht, Frischgewicht oder Frondfläche) der EC_{10}-, der EC_{20}- und der EC_{50}-Wert und die entsprechenden NOEC-Werte für die Geschwindigkeit des Wachstums und den Zuwachs bei *Lemna* zu ermitteln.

Es ist eine Untersuchung an anderen Wassermakrophyten-Arten durchzuführen, bei der anhand der gemessenen geeigneten Biomasse-Parameter ausreichende Daten generiert werden, um die Auswirkungen auf Wasserpflanzen bewerten zu können, und der EC_{10}-, der EC_{20}- und der EC_{50}-Wert sowie die entsprechenden NOEC-Werte ermittelt werden.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Bei Herbiziden und Pflanzenwachstumsreglern sowie bei Wirkstoffen, bei denen anhand der gemäß Teil A Nummer 8.6 des vorliegenden Anhangs bzw. Teil A Nummer 10.6 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 vorgelegten Angaben nachgewiesen wurde, dass die Testsubstanz eine herbizide Wirkung hat, ist ein Laborversuch mit *Lemna* durchzuführen. Je nach der Wirkungsweise des Wirkstoffs bzw. wenn infolge der Wirksamkeitsuntersuchungen bzw. der Untersuchungen an Nichtziel-Landpflanzen (siehe Teil A Nummer 8.6 des vorliegenden Anhangs und Teil A Nummer 10.6 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 deutliche Anzeichen einer höheren Toxizität bei dikotylen (z. B. Auxinhemmer, Herbizide gegen breitblättrige Pflanzen) oder anderen monokotylen Pflanzenarten (z. B. gräserwirksame Herbizide) zutage treten, können die zuständigen nationalen Behörden zusätzliche Untersuchungen an anderen Makrophytenarten anordnen.

Zusätzliche Untersuchungen anhand anderer Wassermakrophyten-Arten können an einer dikotylen Art (z. B. *Myriophyllum spicatum, Myriophyllum aquaticum*) bzw. an einer monokotylen Art (z. B. Wasserschwaden — *Glyceria maxima*) durchgeführt werden. Die Notwendigkeit solcher Untersuchungen ist mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

Versuchsbedingungen

Es sind Konzentrationen bis zu 100 mg Wirkstoff/l zu testen. Deuten die Ergebnisse eines Tests zur Bestimmung des Dosisbereichs darauf hin, dass keine Auswirkungen zu erwarten sind, kann ein Limit-Test mit 100 mg Wirkstoff/l durchgeführt werden.

▼B

8.2.8. *Weitere Untersuchungen bei Wasserorganismen*

Es können weitere Untersuchungen an Wasserorganismen durchgeführt werden, um die festgestellten Risiken genauer zu prüfen; diese Untersuchungen müssen ausreichende Informationen und Daten liefern, damit die potenziellen Auswirkungen auf Wasserorganismen unter Freilandbedingungen bewertet werden können.

Diese Untersuchungen können in Form von Untersuchungen an weiteren Arten oder bei veränderter Exposition bzw. als Mikro- oder Mesokosmosstudien durchgeführt werden.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Notwendigkeit solcher Untersuchungen ist mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

Versuchsbedingungen

Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Untersuchungen sind mit den zuständigen nationalen Behörden zu erörtern.

8.3. **Auswirkungen auf Arthropoden**

8.3.1. *Auswirkungen auf Bienen*

Es sind die Auswirkungen auf sowie das Risiko für Bienen zu bewerten, einschließlich des Risikos infolge von Rückständen des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten in Nektar, Pollen und Wasser, einschließlich durch Guttation. Es müssen die Ergebnisse der Untersuchungen gemäß den Nummern 8.3.1.1, 8.3.1.2 und 8.3.1.3 vorgelegt werden, es sei denn, die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel werden ausschließlich in Fällen verwendet, in denen für Bienen wahrscheinlich keine Expositionsgefahr besteht, beispielsweise:

a) in geschlossenen Lebensmittellagern;

b) als nicht systemische Zubereitungen zur Bodenbehandlung, ausgenommen Granulate;

c) zur nicht systemischen Tauchbehandlung für umgepflanzte Kulturen und Zwiebeln;

d) zum Wundverschluss und zur Wundbehandlung;

e) als nicht systemischer Köder für Nager;

f) in Gewächshäusern ohne Bienen als Bestäuber.

Bei Saatgutbehandlungsmitteln ist das Risiko zu berücksichtigen, das durch Staubabdrift beim Eindrillen des behandelten Saatguts verursacht wird. Bei Granulaten und Schneckenpellets ist das Risiko von Staubabdrift bei der Anwendung zu berücksichtigen. Ist der Wirkstoff systemisch und soll er bei Saatgut, Zwiebeln und Wurzeln verwendet werden, direkt auf den Boden ausgebracht, in Bewässerungswasser verwendet oder direkt auf die Pflanze aufgebracht oder in sie eingebracht werden, z. B. durch Besprühen oder Stamminjektion, so ist das Risiko für Bienen zu bewerten, die auf diesen Pflanzen nach Futter suchen, auch das Risiko infolge von Pflanzenschutzmittelrückständen in Nektar, Pollen und Wasser, einschließlich durch Guttation.

Wenn eine Expositionsgefahr für Bienen wahrscheinlich ist, ist auf akute (orale und Kontakttoxizität) und auf chronische Toxizität, einschließlich subletaler Wirkung, zu untersuchen.

Kann infolge der systemischen Eigenschaften des Wirkstoffs eine Exposition von Bienen gegenüber Rückständen in Nektar, Pollen und Wasser auftreten und beträgt die akute orale Toxizität <100 µg/Biene oder tritt eine signifikante Toxizität bei Larven auf, so sind die Konzentrationen der Rückstände in diesen Matrizen anzugeben, und die Risikobewertung ist auf den Vergleich des betreffenden Endpunkts mit

▼B

den Rückstandskonzentrationen zu stützen. Lässt dieser Vergleich erkennen, dass eine Exposition gegenüber toxischen Mengen nicht ausgeschlossen werden kann, so sind die Auswirkungen in höherstufigen Untersuchungen zu ermitteln.

8.3.1.1. Akute Toxizität bei Bienen

Wenn eine Expositionsgefahr für Bienen wahrscheinlich ist, ist auf akute orale und Kontakttoxizität zu untersuchen.

8.3.1.1.1. *Akute orale Toxizität*

Es sind die Untersuchungsergebnisse für die akute orale Toxizität vorzulegen, aus denen der LD_{50}-Wert für die akute Toxizität und der NOEC-Wert hervorgehen. Eine gegebenenfalls beobachtete subletale Wirkung ist anzugeben.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchung ist unter Verwendung des Wirkstoffs durchzuführen. Die Ergebnisse sind in µg Wirkstoff/Biene anzugeben.

8.3.1.1.2. *Akute Kontakttoxizität*

Es sind die Untersuchungsergebnisse für die akute Kontakttoxizität vorzulegen, aus denen der LD_{50}-Wert für die akute Toxizität und der NOEC-Wert hervorgehen. Eine gegebenenfalls beobachtete subletale Wirkung ist anzugeben.

Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung ist unter Verwendung des Wirkstoffs durchzuführen. Die Ergebnisse sind in µg Wirkstoff/Biene anzugeben.

8.3.1.2. Chronische Toxizität bei Bienen

Es sind die Untersuchungsergebnisse für die chronische Toxizität bei Bienen vorzulegen, aus denen der EC_{10}-, EC_{20}- und EC_{50}-Wert für die chronische orale Toxizität sowie die entsprechenden NOEC-Werte hervorgehen. Lassen sich der EC_{10}-, EC_{20}- und EC_{50}-Wert für die chronische orale Toxizität nicht abschätzen, so ist dies zu begründen. Eine gegebenenfalls beobachtete subletale Wirkung ist anzugeben.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung ist durchzuführen, wenn eine Expositionsgefahr für Bienen wahrscheinlich ist.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchung ist unter Verwendung des Wirkstoffs durchzuführen. Die Ergebnisse sind in µg Wirkstoff/Biene anzugeben.

8.3.1.3. Auswirkungen auf die Entwicklung von Honigbienen und andere Lebensstadien von Honigbienen

Es ist eine Untersuchung an Bienenbrut durchzuführen, um die Auswirkungen auf die Entwicklung von Honigbienen und die Aktivität der Brut zu untersuchen. Die Bienenbrutuntersuchung muss ausreichend Informationen liefern, damit die von dem Wirkstoff möglicherweise für die Larven der Honigbiene ausgehenden Risiken bewertet werden können.

Aus der Untersuchung müssen der EC_{10}-, EC_{20}- und EC_{50}-Wert für ausgewachsene Bienen bzw. nach Möglichkeit auch für Larven hervorgehen sowie die entsprechenden NOEC-Werte. Lassen sich der EC_{10}-, der EC_{20}- und der EC_{50}-Wert nicht abschätzen, so ist dies zu begründen. Eine gegebenenfalls beobachtete subletale Wirkung ist anzugeben.

▼B

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung ist bei Wirkstoffen durchzuführen, bei denen eine subletale Wirkung auf Wachstum oder Entwicklung nicht ausgeschlossen werden kann, es sei denn, der Antragsteller weist nach, dass die Brut von Honigbienen dem Wirkstoff keinesfalls ausgesetzt sein wird.

8.3.1.4. Subletale Wirkung

Falls angezeigt, muss auf eine subletale Wirkung (z. B. Auswirkungen auf Verhalten und Reproduktion) bei Bienen und erforderlichenfalls bei Bienenvölkern getestet werden.

8.3.2. *Auswirkungen auf Nichtziel-Arthropoden, ausgenommen Bienen*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Auswirkungen auf Nichtziel-Landarthropoden müssen für alle Wirkstoffe untersucht werden, es sei denn, die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel werden ausschließlich in Fällen verwendet, in denen Nichtziel-Arthropoden nicht exponiert werden, wie

— Verwendung in geschlossenen Lebensmittellagern, wodurch eine Exposition ausgeschlossen ist;

— zum Wundverschluss und zur Wundbehandlung;

— Verwendung von Ködern für Nager in geschlossenen Räumen.

Es sind stets die folgenden beiden Indikatorarten zu untersuchen: der Getreideblattlaus-Parasitoid *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: *Braconidae*) und die Raubmilbe *Typhlodromus pyri* (Acari: Phytoseiidae). Bei den Tests der ersten Stufe sind Glasplatten zu verwenden; es ist die Mortalitätsrate (und sofern Bewertungsgegenstand, sind auch die Auswirkungen auf die Reproduktion) anzugeben. Bei den Versuchen sind das Menge-Wirkungs-Verhältnis zu ermitteln, und für die Bewertung des Risikos für die genannten Tierarten anhand der Analyse des betreffenden Risikoquotienten sind die LR_{50}- ([1]), ER_{50}- ([2]) und NOEC-Endpunkte zu bestimmen. Lassen sich aus den Untersuchungen eindeutig schädliche Auswirkungen ableiten, so können Untersuchungen unter Einbeziehung höherstufiger Untersuchungen angeordnet werden (siehe Teil A Nummer 10.3 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 284/2013).

Bei Wirkstoffen, bei denen eine besondere Wirkungsweise vermutet wird (z. B. Wachstumsregler für Insekten, Fraßhemmer für Insekten), können die zuständigen nationalen Behörden Zusatztests im Hinblick auf empfindliche Lebensstadien, besondere Aufnahmewege bzw. sonstige Änderungen anordnen. Die Wahl der Testtierart ist zu begründen.

8.3.2.1. Auswirkungen auf *Aphidius rhopalosiphi*

Die Untersuchung muss ausreichend Daten liefern, damit die Toxizität des Wirkstoffs für *Aphidius rhopalosiphi* in Form des LR_{50}- und des entsprechenden NOEC-Wertes bewertet werden kann.

Versuchsbedingungen

Beim Ersttest sind Glasplatten zu verwenden.

([1]) LR_{50}, Abkürzung für „die tödliche Menge, 50 %“, d. h. die Aufwandmenge, die nach Ablauf einer bestimmten Versuchsdauer bei der Hälfte der Tiere einer Testpopulation zum Tod führt.

([2]) ER_{50}, Abkürzung für „die Effektrate, 50 %“, d. h. die Aufwandmenge, die nach Ablauf einer bestimmten Versuchsdauer bei der Hälfte der Tiere einer Testpopulation eine Wirkung zeigt.

▼B

8.3.2.2. Auswirkungen auf *Typhlodromus pyri*

Die Untersuchung muss ausreichend Daten liefern, damit die Toxizität des Wirkstoffs für *Typhlodromus pyri* in Form des LR_{50}- und des entsprechenden NOEC-Wertes bewertet werden kann.

Versuchsbedingungen

Beim Ersttest sind Glasplatten zu verwenden.

8.4. **Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörende Bodenmeso- und -makrofauna**

8.4.1. *Regenwürmer — subletale Wirkung*

Die Untersuchung muss Erkenntnisse über die Wirkung auf Wachstum, Reproduktion und Verhalten von Regenwürmern liefern.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die subletale Wirkung auf Regenwürmer ist zu untersuchen, wenn der Wirkstoff den Boden kontaminieren kann.

Versuchsbedingungen

Bei der Untersuchung ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestimmen, und anhand des EC_{10}-, des EC_{20}- und der entsprechenden NOEC-Werte soll die Risikobewertung gemäß der Analyse des betreffenden Risikoquotienten vorgenommen werden können; hierbei sind die wahrscheinliche Exposition, der Gehalt an organischem Kohlenstoff (f_{oc}) des Testmediums und die lipophilen Eigenschaften (K_{ow}) der Testsubstanz zu berücksichtigen. Die Testsubstanz ist in den Boden einzuarbeiten, um eine homogene Konzentration im Boden zu erreichen. Eine Untersuchung der Bodenmetaboliten kann unterbleiben, wenn analytische Nachweise darauf hindeuten, dass der Metabolit im Verlauf der Untersuchung mit dem Wirkstoff, aus dem er entsteht, in ausreichender Konzentration und über eine ausreichende Zeitspanne vorhanden ist.

8.4.2. *Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörende Bodenmeso- und -makrofauna, ausgenommen Regenwürmer*

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Auswirkungen auf Bodenorganismen, ausgenommen Regenwürmer, sind für alle Testsubstanzen zu untersuchen, außer dann, wenn eine Exposition der Bodenorganismen ausbleibt, wie in folgenden Fällen:

a) Verwendung in geschlossenen Lebensmittellagern, wodurch eine Exposition ausgeschlossen ist;

b) Wundverschluss und Wundbehandlung;

c) Verwendung von Ködern für Nager in geschlossenen Räumen.

Bei Pflanzenschutzmitteln, die auf Pflanzen gespritzt werden, können die zuständigen nationalen Behörden Daten zu *Folsomia candida* und *Hypoaspis aculeifer* anfordern. Liegen Daten zu *Aphidius rhopalosiphi* und zu *Typhlodromus pyri* vor, so können diese für eine erste Risikobewertung herangezogen werden. Gibt die Untersuchung an einer der gemäß Nummer 8.3.2 untersuchten Arten Anlass zu Bedenken, so sind Daten zu *Folsomia candida* wie auch zu *Hypoaspis aculeifer* vorzulegen.

Liegen keine Daten zu *Aphidius rhopalosiphi* und *Typhlodromus pyri* vor, so sind die unter Nummer 8.4.2.1 genannten Daten vorzulegen.

▼B

Bei Pflanzenschutzmitteln zur Bodenbehandlung, die entweder als Spray oder als feste Formulierung direkt auf dem Boden ausgebracht werden, sind Versuche mit *Folsomia candida* wie auch mit *Hypoaspis aculeifer* durchzuführen (siehe Nummer 8.4.2.1).

8.4.2.1. Versuche auf Artenebene

Die Versuche müssen ausreichend Informationen liefern, damit die Toxizität des Wirkstoffs für die bodenbewohnenden wirbellosen Indikatorarten *Folsomia candida* und *Hypoaspis aculeifer* bewertet werden kann.

Versuchsbedingungen

Bei der Untersuchung ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestimmen, und anhand des EC_{10}-, des EC_{20} -und der entsprechenden NO-EC-Werte soll die Risikobewertung gemäß der Analyse des betreffenden Risikoquotienten vorgenommen werden können; hierbei sind die wahrscheinliche Exposition, der Gehalt an organischem Kohlenstoff (f_{oc}) des Testmediums und die lipophilen Eigenschaften (K_{ow}) der Testsubstanz zu berücksichtigen. Die Testsubstanz ist in den Boden einzuarbeiten, um eine homogene Konzentration im Boden zu erreichen. Eine Untersuchung der Bodenmetaboliten kann unterbleiben, wenn analytische Nachweise darauf hindeuten, dass der Metabolit im Verlauf der Untersuchung mit dem Wirkstoff, aus dem er entsteht, in ausreichender Konzentration und über eine ausreichende Zeitspanne vorhanden ist.

8.5. **Auswirkungen auf die Stickstoffumwandlung im Boden**

Die Untersuchung muss ausreichend Daten liefern, damit die Wirkung des Wirkstoffs auf die Aktivität der Bodenmikroorganismen bezüglich der Stickstoffumwandlung bewertet werden kann.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die Untersuchung ist durchzuführen, wenn die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel auf den Boden ausgebracht werden oder wenn sie den Boden bei praktischer Anwendung kontaminieren können. Bei Wirkstoffen, die in Pflanzenschutzmitteln zur Bodensterilisation verwendet werden sollen, müssen die Untersuchungen so angelegt sein, dass die Erholungsraten nach der Behandlung ermittelt werden können.

Untersuchungsbedingungen

Die verwendeten Böden müssen immer feldfrisch von landwirtschaftlich genutzten Flächen entnommen sein. Die Flächen, an denen der Boden entnommen wird, dürfen in den vorangegangenen zwei Jahren nicht mit einem Wirkstoff behandelt worden sein, der die Diversität und die Stärke der vorhandenen Mikroorganismuspopulationen dauerhaft wesentlich verändert haben könnte.

8.6. **Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende höhere Landpflanzen**

8.6.1. *Zusammenfassung der Screening-Daten*

Die vorgelegten Daten müssen ausreichen, damit die Auswirkungen des Wirkstoffs auf Nichtziel-Pflanzen bewertet werden können.

Fälle, in denen die Tests durchzuführen sind

Die Screening-Daten sollen Aufschluss darüber geben, ob die Testsubstanzen eine herbizide oder eine pflanzenwachstumsregelnde Aktivität aufweisen. Die Daten müssen die Ergebnisse von Versuchen mit mindestens sechs Pflanzenarten aus sechs unterschiedlichen Pflanzenfamilien umfassen, die sowohl Monokotyledonen als auch Dikotyledonen abdecken. Die untersuchten Konzentrationen und Mengen müssen der maximalen empfohlenen Aufwandmenge entsprechen oder darüber liegen sowie einer Menge entsprechen, mit der die Verwendungsmuster unter Freilandbedingungen simuliert werden, wobei die Untersuchung nach der letzten Behandlung durchzuführen ist, oder einer direkt ausgebrachten Menge, bei der die Rückstandsakkumulation nach wiederholter Anwendung des Pflanzenschutzmittels berücksichtigt wird. Wenn die Screening-Tests nicht das spezifische Artenspektrum oder die erforderlichen Konzentrationen und Mengen abdecken, sind die Versuche gemäß Nummer 8.6.2 durchzuführen.

▼B

Für die Bewertung von Wirkstoffen mit herbizider oder pflanzenwachstumsregelnder Aktivität sind keine Screening-Daten heranzuziehen. Es gelten die Ausführungen gemäß Nummer 8.6.2.

Testbedingungen

Es muss eine Zusammenfassung der verfügbaren Daten aus den Untersuchungen vorgelegt werden, mit denen die biologische Aktivität bewertet und der Dosisbereich bestimmt wurde (gleichgültig, ob positiv oder negativ) und die Angaben über mögliche Auswirkungen auf andere Nichtziel-Pflanzen liefern können. Ferner müssen die möglichen Auswirkungen auf Nichtziel-Pflanzenarten bewertet werden.

Diese Daten sind durch weitere Informationen (in zusammenfassender Form) zu folgenden Aspekten zu untermauern: beobachtete Wirkung auf Pflanzen während der Freilandversuche, d. h., Versuche zu Wirksamkeit, Rückständen, Verbleib in der Umwelt und ökotoxikologische Freilandversuche.

8.6.2. *Versuche mit Nichtziel-Pflanzen*

Die Versuche müssen die ER_{50}-Werte des Wirkstoffs für Nichtziel-Pflanzen liefern.

Fälle, in denen die Versuche durchzuführen sind

Bei Wirkstoffen mit herbizider oder pflanzenwachstumsregelnder Aktivität sind Konzentrations-Wirkungs-Tests zu Pflanzenwachstum (vegetative vigour) und zum Auflaufen (seedling emergence) bei mindestens sechs Arten durchzuführen, die repräsentativ sind für Familien, bei denen eine herbizide/pflanzenwachstumsregelnde Aktivität festgestellt wurde. Lässt sich anhand der Wirkungsweise eindeutig feststellen, dass entweder nur das Auflaufen oder nur das Pflanzenwachstum betroffen sind, ist lediglich der hierzu benötigte Versuch durchzuführen.

Ist die Exposition vernachlässigbar, so werden keine Daten benötigt, beispielsweise bei Rodentiziden, Wirkstoffen, die als Wundschutz oder zur Saatgutbehandlung verwendet werden, oder bei Wirkstoffen, die im Vorratsschutz oder im Gewächshaus verwendet werden, wodurch eine Exposition ausgeschlossen ist.

Versuchsbedingungen

Es sind Dosis-Wirkungs-Versuche an einer Gruppe von 6-10 monokotylen und dikotylen Pflanzenarten durchzuführen, die repräsentativ für eine maximale Zahl taxonomischer Gruppen sind.

8.7. **Auswirkungen auf andere Landorganismen (Flora und Fauna)**

Es sind alle verfügbaren Daten über die Wirkung des Mittels auf andere Landorganismen vorzulegen.

8.8. **Auswirkungen auf die biologische Abwasserklärung**

Die Untersuchung muss Aufschluss über die mögliche Wirkung des Wirkstoffs auf die biologische Abwässerklärung geben.

Fälle, in denen die Untersuchung durchzuführen ist

Die nachteiligen Auswirkungen auf die biologische Abwasserklärung sind anzugeben, wenn Klärwerke durch die Verwendung der den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel kontaminiert werden können.

8.9. **Monitoring-Daten**

Es sind alle verfügbaren Monitoring-Daten über die schädlichen Auswirkungen des Wirkstoffs auf Nichtziel-Organismen anzugeben.

▼B

ABSCHNITT 9

Daten aus der Literatur

Es ist eine Zusammenfassung aller einschlägigen Daten aus der einem Peer-Review unterzogenen, offen zugänglichen wissenschaftlichen Literatur zu folgenden Aspekten vorzulegen: Wirkstoff, Metaboliten und Abbau- oder Reaktionsprodukte sowie die den Wirkstoff enthaltenden Pflanzenschutzmittel.

ABSCHNITT 10

Einstufung und Kennzeichnung

Es sind Vorschläge mit entsprechender Begründung für die Einstufung und Kennzeichnung des Wirkstoffs gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 vorzulegen, die Folgendes enthalten:

— Piktogramme

— Signalwörter

— Gefahrenhinweise und

— Sicherheitshinweise

TEIL B

MIKROORGANISMEN EINSCHLIESSLICH VIREN

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

1. IDENTITÄT DES MIKROORGANISMUS

1.1. Antragsteller

1.2. Hersteller

1.3. Bezeichnung und Beschreibung der Art, Charakterisierung des Stamms

1.4. Angabe des zur Herstellung des formulierten Produkts verwendeten Materials

1.4.1. Mikroorganismusgehalt

1.4.2. Identität und Gehalt an Verunreinigungen, Additiven und kontaminierenden Mikroorganismen

1.4.3. Analytisches Profil von Chargen

2. BIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DES MIKROORGANISMUS

2.1. Historischer Hintergrund des Mikroorganismus und seiner Verwendungen. Natürliches Vorkommen und geografische Verbreitung

2.1.1. Historischer Hintergrund

2.1.2. Ursprung und natürliches Vorkommen

2.2. Angaben zum Zielorganismus/zu den Zielorganismen

▼B

2.2.1. Beschreibung des Zielorganismus/der Zielorganismen

2.2.2. Wirkungsweise

2.3. Wirtsspektren und Auswirkungen auf andere Arten als den Zielschadorganismus

2.4. Entwicklungsstadien/Lebenszyklus des Mikroorganismus

2.5. Infektiosität, Ausbreitung und Besiedlungsfähigkeit

2.6. Verwandtschaft mit bekannten Phyto-, Tier- oder Humanpathogenen

2.7. Genetische Stabilität und Einflussfaktoren

2.8. Angaben zur Bildung von Metaboliten (insbesondere Toxinen)

2.9. Antibiotika und andere antimikrobielle Stoffe

3. WEITERE INFORMATIONEN ÜBER DEN MIKROORGANISMUS

3.1. Wirkungsart

3.2. Vorgesehener Verwendungsbereich

3.3. Zu schützende oder zu behandelnde Kulturen oder Erzeugnisse

3.4. Produktionsmethode und Qualitätskontrolle

3.5. Angaben über das Vorliegen oder die potenzielle Entwicklung einer Resistenz des Zielorganismus/der Zielorganismen

3.6. Methoden zur Verhinderung des Virulenzverlustes bei Stammkulturen des Mikroorganismus

3.7. Empfohlene Maßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen für die Handhabung, Lagerung, Beförderung oder für den Brandfall

3.8. Vernichtungs- bzw. Dekontaminierungsverfahren

3.9. Maßnahmen bei Unfällen

4. ANALYSEMETHODEN

4.1. Methoden zur Analyse des industriell hergestellten Mikroorganismus

4.2. Methoden zur Feststellung und Quantifizierung von (lebensfähigen bzw. nicht lebensfähigen) Rückständen

▼B

5. AUSWIRKUNGEN AUF DIE MENSCHLICHE GESUNDHEIT

5.1. Basisangaben

5.1.1. Medizinische Daten

5.1.2. Ärztliche Überwachung des Personals in den Herstellungsbetrieben

5.1.3. Gegebenenfalls erforderliche Angaben zur Sensibilisierung/Allergenität

5.1.4. Direkte Beobachtungen, z. B. klinische Fälle

5.2. Basisuntersuchungen

5.2.1. Sensibilisierung

5.2.2. Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität

5.2.2.1. Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei oraler Aufnahme

5.2.2.2. Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei Inhalation

5.2.2.3. Intraperitoneale/subkutane Einzeldosis

5.2.3. Gentoxizität

5.2.3.1. In-vitro-Untersuchungen

5.2.4. Zellkulturuntersuchungen

5.2.5. Angaben zur Kurzzeittoxizität und -pathogenität

5.2.5.1. Gesundheitliche Auswirkungen bei wiederholter Inhalation

5.2.6. Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, ärztliche Behandlung

5.3. Spezifische Toxizitäts-, Pathogenitäts- und Infektiositätsuntersuchungen

5.4. In-vivo-Untersuchungen an somatischen Zellen

5.5. Gentoxizität — In-vivo-Untersuchungen von Keimzellen

5.6. Zusammenfassung von Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei Säugetieren und allgemeine Bewertung

6. RÜCKSTÄNDE IN ODER AUF BEHANDELTEN ERZEUGNISSEN, LEBENSMITTELN UND FUTTERMITTELN

6.1. Persistenz und Wahrscheinlichkeit der Vermehrung in oder auf Kulturpflanzen, Nahrungsmitteln und Futtermitteln

▼B

6.2. Weitere Angaben

6.2.1. Nicht lebensfähige Rückstände

6.2.2. Lebensfähige Rückstände

6.3. Zusammenfassung und Bewertung des Rückstandsverhaltens aufgrund der gemäß den Nummern 6.1 und 6.2 vorgelegten Daten

7. VERBLEIB UND VERHALTEN IN DER UMWELT

7.1. Persistenz und Vermehrung

7.1.1. Boden

7.1.2. Wasser

7.1.3. Luft

7.2. Mobilität

8. AUSWIRKUNGEN AUF NICHTZIEL-ORGANISMEN

8.1. Auswirkungen auf Vögel

8.2. Auswirkungen auf Wasserorganismen

8.2.1. Auswirkungen auf Fische

8.2.2. Auswirkungen auf wirbellose Süßwasserlebewesen

8.2.3. Auswirkungen auf das Algenwachstum

8.2.4. Auswirkungen auf Pflanzen, ausgenommen Algen

8.3. Auswirkungen auf Bienen

8.4. Auswirkungen auf Arthropoden, ausgenommen Bienen

8.5. Auswirkungen auf Regenwürmer

8.6. Auswirkungen auf Nichtziel-Bodenmikroorganismen

8.7. Zusätzliche Untersuchungen

9. ZUSAMMENFASSUNG UND BEWERTUNG DER UMWELTAUSWIRKUNGEN

Einleitung

i) Wirkstoffe sind in Artikel 2 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 definiert als chemische Stoffe und Mikroorganismen, einschließlich Viren.

Dieser Teil regelt, welche Daten im Einzelnen zu Wirkstoffen aus Mikroorganismen, einschließlich Viren, vorzulegen sind.

Nach den Begriffsbestimmungen in Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 sind „Mikroorganismen“ vor allem Bakterien, Pilze, Protozoen, Viren und Viroide.

▼B

ii) Angaben zu Mikroorganismen, für die ein Antrag gestellt wird, sollten durch einschlägige Sachkenntnisse und fachliterarische Hinweise begründet werden.

Die wichtigsten und nützlichsten Angaben ergeben sich aus der Charakterisierung und Identifizierung des Mikroorganismus. Sie sind festgelegt in den Abschnitten 1 bis 3 (Identität, biologische Eigenschaften und weitere Informationen), die die Grundlage für eine Bewertung der Auswirkungen des Mikroorganismus auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt bilden.

In der Regel wird verlangt, dass aktuelle Daten aus konventionellen toxikologischen und/oder pathologischen Experimenten mit Versuchstieren vorgelegt werden, es sei denn, der Antragsteller kann anhand früherer Informationen nachweisen, dass sich der betreffende Mikroorganismus unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen nicht nachteilig auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder auf das Grundwasser oder in nicht annehmbarer Weise auf die Umwelt auswirkt.

iii) Bis auf internationaler Ebene spezifische Leitlinien anerkannt sind, sind die verlangten Angaben nach verfügbaren Testleitlinien zu ermitteln, die von der zuständigen Behörde anerkannt wurden (z. B. nach den USEPA-Leitlinien ([1])). Die in Teil A dieses Anhangs beschriebenen Testleitlinien sollten gegebenenfalls dahingehend angepasst werden, dass sie auch für Mikroorganismen geeignet sind. Die Tests müssen an lebensfähigen und gegebenenfalls an nicht lebensfähigen Mikroorganismen vorgenommen werden und eine Blindkontrolle umfassen.

iv) Werden Tests durchgeführt, so ist gemäß Nummer 1.4 eine ausführliche Beschreibung (Spezifikation) des Testmaterials und seiner Verunreinigungen vorzulegen. Die Spezifikation des Testmaterials hat der Spezifikation zu entsprechen, nach der die zu genehmigenden Zubereitungen hergestellt werden.

Werden Untersuchungen an im Labor oder in einer Pilotanlage produzierten Mikroorganismen durchgeführt, so müssen sie mit industriell hergestellten Mikroorganismen wiederholt werden, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass für Test und Bewertung im Wesentlichen dasselbe Testmaterial verwendet wird.

v) Soweit der Mikroorganismus genetisch verändert wurde, ist eine Kopie der ausgewerteten Daten der Bewertung des Umweltrisikos gemäß Artikel 48 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 vorzulegen.

vi) Die Daten müssen erforderlichenfalls nach geeigneten statistischen Methoden analysiert werden. Alle Einzelergebnisse der statistischen Analyse sind anzugeben (z. B. sind alle Punktschätzungen mit Konfidenzintervallen und vorzugsweise genauen p-Werten anstelle der Aussage signifikant/nicht signifikant anzugeben).

vii) Bei Untersuchungen, in denen über einen bestimmten Zeitraum dosiert wird, sollte vorzugsweise, und soweit die Stabilität dies erlaubt, eine einzelne Charge des Mikroorganismus verwendet werden.

Wird die Untersuchung nicht mit einer einzelnen Charge durchgeführt, so muss die Ähnlichkeit der verschiedenen Chargen bestätigt werden.

Werden für eine Untersuchung unterschiedliche Dosierungen benötigt, so ist das Verhältnis zwischen Dosis und Schadwirkung anzugeben.

([1]) USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, Februar 1996.

▼B

viii) Ist die Pflanzenschutzwirkung bekanntermaßen das Ergebnis der Restwirkung eines Toxins/Metaboliten oder ist mit erheblichen Rückständen von Toxinen/Metaboliten zu rechnen, die nicht mit der Wirkstoffwirkung in Zusammenhang stehen, so ist gemäß Teil A dieses Anhangs für dieses Toxin/diesen Metaboliten ein Dossier einzureichen.

1. IDENTITÄT DES MIKROORGANISMUS

Identifizierung und Charakterisierung liefern die wichtigsten Angaben zum Mikroorganismus und sind ein Schlüsselelement für die Entscheidungsfindung.

1.1. **Antragsteller**

Anzugeben sind Namen und Anschrift des Antragstellers sowie Namen, Stellung, Telefon- und Faxnummer der zuständigen Kontaktperson.

Verfügt der Antragsteller außerdem über ein Büro, eine Agentur oder Vertretung in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag auf Genehmigung gestellt wird, und, falls abweichend, in dem von der Kommission benannten Berichterstattermitgliedstaat, so sind auch Namen und Anschrift des örtlichen Büros, Agenten oder Vertreters sowie Namen, Stellung, Telefon- und Faxnummer der zuständigen Kontaktperson anzugeben.

1.2. **Hersteller**

Anzugeben sind Namen und Anschrift des Herstellers bzw. der Hersteller des betreffenden Mikroorganismus ebenso wie Namen und Anschriften der einzelnen Herstellungsbetriebe. Darüber hinaus sind Namen, Telefon- und Faxnummer einer Kontaktstelle (vorzugsweise eine zentrale Stelle) anzugeben, die aktuelle Informationen weitergeben und Anfragen zu Herstellungstechniken und Herstellungsverfahren sowie zur Qualität des Produktes (ggf. auch zu einzelnen Chargen) beantworten kann. Ändern sich nach Genehmigung des Mikroorganismus Standort oder Zahl der Hersteller, so müssen die verlangten Angaben der Kommission und den Mitgliedstaaten erneut mitgeteilt werden.

1.3. **Bezeichnung und Beschreibung der Art, Charakterisierung des Stamms**

i) Der Mikroorganismus sollte in einer international anerkannten Stammsammlung hinterlegt werden und über eine Aufnahmenummer verfügen; die jeweiligen Einzelheiten sind mitzuteilen.

ii) Jeder Mikroorganismus, für den ein Antrag auf Genehmigung gestellt wird, ist auf Artenebene zu identifizieren und zu benennen, d. h. sein wissenschaftlicher Name und seine taxonomische Einstufung (nach Familie, Geschlecht, Art, Stamm, Serotyp, Pathovar) oder eine andere maßgebliche Bezeichnung sind anzugeben.

Ferner ist anzugeben, ob der Mikroorganismus

— auf Artenebene in dem voraussichtlichen Anwendungsgebiet heimisch ist oder nicht,

— ein Wildtyp ist,

— eine natürliche oder künstliche Mutante ist,

— nach den in Anhang IA Teil 2 und Anhang IB der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates [1] vorgesehenen Verfahren modifiziert wurde.

[1] ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

▼B

In den beiden letztgenannten Fällen sind alle bekannten Unterschiede zwischen dem modifizierten Mikroorganismus und dem Elternwildstamm anzugeben.

iii) Zur Identifizierung und Charakterisierung des Mikroorganismus auf Stammebene sollten die am besten geeigneten Verfahren angewandt werden. Es ist anzugeben, welche Testverfahren und Kriterien für die Identifizierung zugrunde gelegt wurden (z. B. Morphologie, Biochemie, Serologie, molekulare Identifizierung).

iv) Es sind alle gebräuchlichen oder alternativen und überholten Bezeichnungen und ggf. alle während des Entwicklungsprozesses verwendeten Code-Bezeichnungen anzugeben.

v) Verwandtschaftsverhältnisse zu bekannten Pathogenen sind ebenfalls anzugeben.

1.4. **Angabe des zur Herstellung des formulierten Produkts verwendeten Materials**

1.4.1. *Mikroorganismusgehalt*

Ausgedrückt in geeigneten Einheiten, z. B. als Anzahl Wirkstoffeinheiten pro Volumen oder Gewicht oder in einer anderen geeigneten Maßeinheit, ist der Mikroorganismusmindest- und -höchstgehalt des zur Herstellung des formulierten Produkts verwendeten Materials anzugeben.

Beziehen sich die mitgeteilten Angaben auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Angaben der Kommission und den Mitgliedstaaten erneut vorzulegen, sobald sich die industrielle Großproduktion stabilisiert hat und wenn Änderungen im Produktionsablauf eine Änderung der Reinheitsspezifikation nach sich ziehen.

1.4.2. *Identität und Gehalt an Verunreinigungen, Additiven und kontaminierenden Mikroorganismen*

Pflanzenschutzmittel sollten möglichst keine Kontaminanten (einschließlich kontaminierende Mikroorganismen) enthalten. Gehalt und Art akzeptabler Kontaminanten sind auf der Grundlage einer Risikoanalyse von der zuständigen Behörde festzulegen.

Soweit möglich und zweckmäßig sind die Identität und, ausgedrückt in einer geeigneten Einheit, der Höchstgehalt an sämtlichen kontaminierenden Mikroorganismen anzugeben. Die Angaben zur Identität müssen nach Möglichkeit den Vorgaben von Teil B Nummer 1.3 dieses Anhangs entsprechen.

Relevante Metaboliten (d. h. Metaboliten, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt bedenklich sind), die bekanntermaßen vom Mikroorganismus produziert werden, sind in unterschiedlichen Zuständen oder Wachstumsphasen des Mikroorganismus zu identifizieren und zu charakterisieren (vgl. Ziffer viii) dieser Einleitung).

Gegebenenfalls sind genaue Angaben zu allen Bestandteilen (Kondensate, Nährmedien usw.) zu machen.

Im Falle chemischer Verunreinigungen, die für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt von Belang sind, sind die Identität und, ausgedrückt in einer geeigneten Einheit, der Höchstgehalt anzugeben.

Bei Additiven sind Identität und Gehalt in g/kg anzugeben.

▼B

Bei den Angaben zur Identität chemischer Stoffe wie Additive müssen die Vorgaben von Teil A Nummer 1.10 dieses Anhangs berücksichtigt werden.

1.4.3. *Analytisches Profil von Chargen*

Gegebenenfalls sind, ausgedrückt in einer geeigneten Einheit, dieselben Angaben zu übermitteln, wie sie in Teil A Nummer 1.11 dieses Anhangs vorgesehen sind.

2. BIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DES MIKROORGANISMUS

2.1. **Historischer Hintergrund des Mikroorganismus und seiner Verwendungen. Natürliches Vorkommen und geografische Verbreitung**

Die Bekanntheit des Mikroorganismus ist durch einschlägige Veröffentlichungen nachzuweisen.

2.1.1. *Historischer Hintergrund*

Der historische Hintergrund des Mikroorganismus und seiner Verwendung (in Tests/Forschungsvorhaben oder zu kommerziellen Zwecken) sind zu erläutern.

2.1.2. *Ursprung und natürliches Vorkommen*

Die geografische Ursprungsregion des Mikroorganismus und sein Platz im Ökosystem (z. B. Wirtspflanze, Wirtstier oder Boden, aus dem er isoliert wurde) sind anzugeben, ebenso wie die Isolierungsmethode. Die Angaben über das natürliche Vorkommen des Mikroorganismus in dem betreffenden Umfeld sind, wenn möglich, auf Stammebene anzugeben.

Bei Mutanten oder genetisch veränderten Mikroorganismen sollten genaue Angaben zur Produktion und Isolierung und zu den Verfahren ihrer Abgrenzung vom Elternwildstamm mitgeteilt werden.

2.2. **Angaben zum Zielorganismus/zu den Zielorganismen**

2.2.1. *Beschreibung des Zielorganismus/der Zielorganismen*

Gegebenenfalls sind genaue Angaben über die Schadorganismen mitzuteilen, gegen die ein Schutz erforderlich ist.

2.2.2. *Wirkungsweise*

Die Hauptwirkungsweise ist zu beschreiben. In diesem Zusammenhang ist auch anzugeben, ob der Mikroorganismus ein Toxin bildet, das auf den Zielorganismus eine Restwirkung ausübt. In diesem Falle sollte auch die Wirkungsweise dieses Toxins beschrieben werden.

Gegebenenfalls sind Angaben zur Infektionsstelle, zur Art des Eindringens in den Zielorganismus und die empfindlichen Phasen mitzuteilen. Die Ergebnisse etwaiger experimenteller Untersuchungen sind ebenfalls mitzuteilen.

Es ist anzugeben, auf welche Weise der Mikroorganismus oder seine Metaboliten (insbesondere Toxine) aufgenommen werden können, z. B. äußerer Kontakt, Ingestion, Inhalation). Ferner ist anzugeben, ob der Mikroorganismus oder seine Metaboliten in Pflanzen systemisch wirken oder nicht und (gegebenenfalls) wie diese Translokation erfolgt.

Bei pathogener Wirkung auf den Zielorganismus sind nach Applikation unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen die Infektionsdosis (d. h. die Dosis mit der erwünschten infektionsinduzierenden Wirkung auf die Zielart) und die Übertragungsfähigkeit (d. h. die Möglichkeit der Ausbreitung des Mikroorganismus innerhalb der Zielpopulation, aber auch zwischen verschiedenen Zielarten) anzugeben.

▼B

2.3. **Wirtsspektren und Auswirkungen auf andere Arten als den Zielschadorganismus**

Es sind alle verfügbaren Informationen über die Auswirkungen auf Nichtziel-Organismen innerhalb des Gebiets, auf das der Mikroorganismus übergreifen kann, vorzulegen. Jedes Vorkommen von Nichtziel-Organismen, die entweder eng mit der Zielart verwandt oder besonders exponiert sind, ist ebenfalls anzugeben.

Mitzuteilen sind alle Fälle toxischer Wirkung des Wirkstoffes oder seiner Metaboliten auf Menschen oder Tiere sowie Angaben zur Fähigkeit des Organismus, Menschen oder Tiere (einschließlich immungeschwächter Individuen) zu besiedeln oder in sie einzudringen, sowie Angaben zur Pathogenität. Ebenfalls mitzuteilen sind Fälle von durch den Wirkstoff oder seine Produkte verursachten Haut-, Augen- oder Atemorganreizungen bei Mensch und Tier sowie Angaben zu allergischen Reaktionen bei Hautkontakt oder Inhalation.

2.4. **Entwicklungsstadien/Lebenszyklus des Mikroorganismus**

Vorzulegen sind Angaben über den Lebenszyklus des Mikroorganismus, seine symbiotischen und parasitischen Beziehungen, seine Konkurrenten, Prädatoren usw., einschließlich Wirtsorganismen, sowie bei Viren über Vektoren.

Generationsdauer und Reproduktionsart des Mikroorganismus sind anzugeben.

Angaben über das Vorkommen von Überdauerungsstadien des Mikroorganismus, seine Überlebensdauer, Virulenz und Infektiosität sind ebenfalls vorzulegen.

Ferner sind Angaben vorzulegen zur Fähigkeit des Mikroorganismus, in den verschiedenen Entwicklungsstadien nach seiner Freisetzung Metaboliten (einschließlich Toxine) zu bilden, die für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt bedenklich sind.

2.5. **Infektiosität, Ausbreitung und Besiedlungsfähigkeit**

Es sind Angaben zur Persistenz des Mikroorganismus und seines Lebenszyklus unter den für die Anwendung typischen Umweltbedingungen vorzulegen, ebenso wie Angaben über eine besondere Empfindlichkeit des Mikroorganismus gegenüber bestimmten Umweltkompartimenten (z. B. UV-Strahlen, Boden, Wasser).

Ebenfalls anzugeben sind die zum Überleben, zur Reproduktion, Besiedlung, Schadwirkung (einschließlich humaner Gewebe) und Wirksamkeit des Mikroorganismus erforderlichen Umweltbedingungen (Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit, Nährstoffe, usw.) sowie das Vorliegen spezifischer Virulenzfaktoren.

Die Temperaturspanne, in der der Mikroorganismus wächst, muss bestimmt werden, einschließlich der Mindest-, Höchst- und Optimaltemperaturen. Diese Angaben sind für Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit (Abschnitt 5) besonders nützlich.

Ebenfalls anzugeben sind etwaige Auswirkungen von Faktoren wie Temperatur, UV-Strahlen, pH-Wert und Präsenz bestimmter Stoffe auf die Stabilität relevanter Toxine.

Darüber hinaus sind Angaben zu den möglichen Übertragungswegen des Mikroorganismus (aerogen in Form von Staubpartikeln oder Aerosolen, Vektorwirtsorganismen, usw.) unter den für die Anwendung typischen Umweltbedingungen vorzulegen.

▼B

2.6. **Verwandtschaft mit bekannten Phyto-, Tier- oder Humanpathogenen**

Es sind Angaben über die mögliche Existenz einer oder mehrerer zur Gattung der betreffenden aktiven und/oder kontaminierenden Mikroorganismen gehörenden Arten zu machen, von denen bekannt ist, dass sie für Menschen, Tiere, Kulturpflanzen oder andere nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten krankheitserregend sind, sowie über die Art der jeweiligen Erkrankung. Ferner ist anzugeben, ob — und wenn ja, auf welche Weise — der aktive Mikroorganismus klar von den pathogenen Arten abgegrenzt werden kann.

2.7. **Genetische Stabilität und Einflussfaktoren**

Gegebenenfalls sind Angaben zur genetischen Stabilität (z. B. Mutationsrate von Eigenschaften betreffend die Wirkungsweise oder Aufnahme von exogenem genetischem Material) unter den für die vorgesehene Anwendung geltenden Umweltbedingungen vorzulegen.

Ebenfalls vorzulegen sind Angaben zur Fähigkeit des Mikroorganismus, genetisches Material auf andere Organismen zu übertragen, sowie zur Phyto-, Tier- und Humanpathogenität. Weist der Mikroorganismus zusätzliche genetische Eigenschaften auf, die ebenfalls von Belang sind, so ist die Stabilität der kodierten Eigenschaften anzugeben.

2.8. **Angaben zur Bildung von Metaboliten (insbesondere Toxinen)**

Wenn andere Stämme, die zu der gleichen Mikroorganismenart gehören wie der Stamm, auf den sich der Antrag bezieht, nachweislich Metaboliten (insbesondere Toxine) bilden, die die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt während oder nach der Anwendung auf unannehmbare Weise nachteilig beeinflussen, so sind Angaben über die Art und Struktur dieses Stoffes, seine Präsenz innerhalb und außerhalb der Zelle sowie seine Stabilität, seine Wirkungsweise (einschließlich der für die Wirkung maßgeblichen externen und internen Faktoren des Mikroorganismus) sowie seine Auswirkungen auf Mensch, Tier und andere nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten vorzulegen.

Die Bedingungen, unter denen der Mikroorganismus den/die Metaboliten (und insbesondere das Toxin/die Toxine) produziert, sind zu beschreiben.

Alle verfügbaren Informationen über den Mechanismus, mit dem die Mikroorganismen ihre Metabolitenproduktion regulieren, sind vorzulegen.

Ebenso sind alle verfügbaren Informationen über den Einfluss der gebildeten Metaboliten auf die Wirkungsweise des Mikroorganismus vorzulegen.

2.9. **Antibiotika und andere antimikrobielle Stoffe**

Viele Mikroorganismen erzeugen antibiotisch wirkende Stoffe. Eine Interferenz mit Antibiotika, die zu human- oder veterinärmedizinischen Zwecken verabreicht werden, ist in jedem Stadium der Entwicklung eines mikrobiologischen Pflanzenschutzmittels zu vermeiden.

Es sind Angaben zur Resistenz oder Empfindlichkeit des Mikroorganismus gegenüber Antibiotika oder anderen antimikrobiell wirkenden Stoffen vorzulegen, insbesondere Angaben zur Stabilität der die Antibiotikaresistenz definierenden genetischen Codes, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass der Mikroorganismus für Mensch bzw. Tier nicht gesundheitsschädlich ist oder dass er seine Resistenz gegen Antibiotika oder andere antimikrobielle Stoffe nicht übertragen kann.

3. WEITERE INFORMATIONEN ÜBER DEN MIKROORGANISMUS

Einleitung

i) Aus den vorgelegten Angaben muss hervorgehen, zu welchem Zweck, in welcher Dosierung und auf welche Art die den Mikroorganismus enthaltenden Zubereitungen verwendet werden oder verwendet werden sollen.

▼B

ii) Aus den vorgelegten Angaben muss hervorgehen, nach welchen Methoden und mit welchen Sicherheitsvorkehrungen der Mikroorganismus in der Regel gehandhabt, gelagert und transportiert werden muss.

iii) Aus den vorgelegten Untersuchungen, Daten und Angaben muss hervorgehen, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen auch für Notfälle geeignet sind.

iv) Sofern anderweitig nicht anders geregelt, sind die genannten Angaben und Daten für jeden einzelnen Mikroorganismus vorzulegen.

3.1. **Wirkungsart**

Die biologische Wirkungsart muss angegeben werden als

— Bekämpfung von Bakterien,

— Bekämpfung von Pilzen,

— Bekämpfung von Insekten,

— Bekämpfung von Milben,

— Bekämpfung von Schnecken,

— Bekämpfung von Nematoden,

— Bekämpfung von Unkräutern,

— andere Wirkungsart (angeben).

3.2. **Vorgesehener Verwendungsbereich**

Es ist anzugeben, für welche(n) der folgenden (bestehenden oder vorgesehenen) Verwendungsbereiche mikroorganismushaltige Zubereitungen verwendet werden:

— Freilandkulturen, z. B. Ackerbau, Gartenbau, Forstwirtschaft, Weinbau,

— geschützter Anbau (z. B. im Gewächshaus),

— Grünanlagen,

— Unkrautbekämpfung auf nichtkultivierten Flächen,

— Haus- und Kleingärten,

— Zimmerpflanzen,

— Lagerung von pflanzlichen Produkten,

— anderer Verwendungsbereich (angeben).

3.3. **Zu schützende oder zu behandelnde Kulturen oder Erzeugnisse**

Es sind Angaben zu den existierenden und vorgesehenen Verwendungszwecken (zu schützende Einzelkulturen, Kulturkombinationen, Pflanzen oder pflanzliche Erzeugnisse) vorzulegen.

▼B

3.4. **Produktionsmethode und Qualitätskontrolle**

Es sind umfassende Angaben über die Art und Weise der Massenproduktion des Mikroorganismus vorzulegen.

Der Antragsteller muss sowohl die Produktionsmethode/den Produktionsprozess als auch das Produkt kontinuierlichen Qualitätskontrollen unterziehen. Dabei ist vor allem auf spontane Veränderungen wesentlicher Eigenschaften des Mikroorganismus und die Abwesenheit/das Vorhandensein signifikanter Kontaminanten zu achten. Es ist anzugeben, welche Qualitätssicherungskriterien der Produktion zugrunde liegen.

Die zur Gewährleistung eines einheitlichen Produktes angewandten Techniken und die Testverfahren für die Standardisierung, Hinterlegung und Reinheit des Mikroorganismus sind zu beschreiben und zu spezifizieren (z. B. HACCP-Konzept).

3.5. **Angaben über das Vorliegen oder die potenzielle Entwicklung einer Resistenz des Zielorganismus/der Zielorganismen**

Soweit verfügbar, sind Angaben über die potenzielle Entwicklung einer Resistenz oder Kreuzresistenz des Zielorganismus/der Zielorganismen mitzuteilen. Wenn möglich, sind geeignete Managementstrategien zu beschreiben.

3.6. **Methoden zur Verhinderung des Virulenzverlustes bei Stammkulturen des Mikroorganismus**

Es ist mitzuteilen, nach welchen Methoden der Virulenzverlust bei Starterkulturen verhindert wird.

Darüber hinaus sind, soweit verfügbar, auch Methoden zu beschreiben, mit denen sich verhindern lässt, dass der Mikroorganismus seine Wirkung auf die Zielart verliert.

3.7. **Empfohlene Maßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen für die Handhabung, Lagerung, Beförderung oder für den Brandfall**

Für jeden Mikroorganismus ist ein Sicherheitsdatenblatt gemäß Artikel 31 der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 vorzulegen.

3.8. **Vernichtungs- bzw. Dekontaminierungsverfahren**

Die kontrollierte Verbrennung in einer zugelassenen Verbrennungsanlage ist in vielen Fällen das beste bzw. einzige Verfahren für eine sichere Entsorgung von Mikroorganismen, kontaminierten Materialien oder kontaminierten Verpackungen.

Die Methoden zur sicheren Entsorgung und erforderlichenfalls vorherigen Abtötung des Mikroorganismus sowie die Methoden zur Entsorgung kontaminierter Verpackungen oder kontaminierter Materialien müssen genau beschrieben werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Methoden ist durch entsprechendes Datenmaterial zu belegen.

3.9. **Maßnahmen bei Unfällen**

Es ist mitzuteilen, nach welchen Verfahren der Mikroorganismus im Falle eines Unfalls für die Umwelt (z. B. Wasser oder Boden) schadlos gemacht wird.

4. ANALYSEMETHODEN

Einleitung

Die Bestimmungen dieses Abschnitts betreffen lediglich Analysen, die für Kontrollen nach der Registrierung und für das Monitoring erforderlich sind.

▼B

Ein Monitoring nach der Genehmigung könnte für alle Bereiche der Risikobewertung in Betracht gezogen werden, vor allem jedoch, wenn (Stämme von) Mikroorganismen, die in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet nicht heimisch sind, genehmigt werden sollen. Analysemethoden, die zur Gewinnung der in dieser Verordnung vorgesehenen Daten oder zu anderen Zwecken angewandt werden, müssen vom Antragsteller begründet werden; erforderlichenfalls müssen für diese Methoden auf der Grundlage der Anforderungen, wie sie für Methoden zur Kontrolle nach der Registrierung und zu Monitoring-Zwecken festgelegt wurden, separate Leitlinien ausgearbeitet werden.

Die Methoden und die verwendeten Geräte, Materialien und Verwendungsbedingungen müssen im Einzelnen beschrieben werden. Soweit international anerkannte Methoden angewandt werden können, ist dies mitzuteilen.

Soweit praktisch möglich, müssen die Methoden einfach sein, möglichst wenig Kosten verursachen und sich mit gängigen Geräten durchführen lassen.

Für Methoden, die zur Analyse von Mikroorganismen und ihren Rückständen verwendet werden, sind auch die Angaben gemäß Teil A Nummern 4.1 und 4.2 dieses Anhangs betreffend die Spezifität, Linearität, Genauigkeit und Wiederholbarkeit vorzulegen.

Für die Zwecke dieses Abschnitts gelten folgende Definitionen:

Verunreinigungen, Metaboliten, relevante Metaboliten, Rückstände	Wie in der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009
Relevante Verunreinigungen	Verunreinigungen im obigen Sinne, die für die Gesundheit von Mensch oder Tier und/oder die Umwelt bedenklich sind.

Auf Anfrage sind folgende Proben zur Verfügung zu stellen:

i) Proben des industriell hergestellten Mikroorganismus,

ii) Analysestandards relevanter Metaboliten (insbesondere Toxine) und aller unter die Rückstandsdefinition fallenden Bestandteile,

iii) soweit verfügbar, Proben von Referenzstoffen der relevanten Verunreinigungen.

4.1. **Methoden zur Analyse des industriell hergestellten Mikroorganismus**

— Methoden zur Identifizierung des Mikroorganismus,

— Methoden zur Einholung von Informationen über eine etwaige Variabilität der Stammkultur/des aktiven Mikroorganismus,

— Methoden zur Differenzierung einer Mutante des Mikroorganismus vom Elternwildstamm,

— Methoden zur Feststellung der Reinheit der Stammkultur, aus der die Wirkstoffchargen hergestellt werden, und Methoden zur Reinheitskontrolle,

▼B

— Methoden zur Feststellung des Mikroorganismusgehalts des für die Herstellung der formulierten Produkte verwendeten industriell hergestellten Materials und Methoden zum Nachweis, dass kontaminierende Mikroorganismen auf einem kontrolliert akzeptablen Niveau gehalten werden,

— Methoden zur Feststellung relevanter Verunreinigungen im industriell hergestellten Material,

— Methoden zur Kontrolle des Freiseins und zur Quantifizierung (mit Angabe angemessener Bestimmungsgrenzen) des etwaigen Vorhandenseins von Human- und Säugetierpathogenen,

— Methoden zur Feststellung der Lagerstabilität und gegebenenfalls Haltbarkeit des Mikroorganismus.

4.2. **Methoden zur Feststellung und Quantifizierung von (lebensfähigen bzw. nicht lebensfähigen) Rückständen**

Rückstände

— des aktiven Mikroorganismus/der aktiven Mikroorganismen,

— relevanter Metaboliten (insbesondere Toxine),

auf und/oder in Kulturen, Nahrungs- und Futtermitteln, tierischen und menschlichen Körpergeweben und -flüssigkeiten, Böden, Wasser (einschließlich Trinkwasser, Grundwasser und Oberflächenwasser) bzw. Luft.

Analysemethoden zur Feststellung des Gehalts an oder der Aktivität von Eiweißprodukten, z. B. durch Testen von Exponenzialkulturen und Kulturüberständen in einer Tierzellkultur, sind ebenfalls anzugeben.

5. AUSWIRKUNGEN AUF DIE MENSCHLICHE GESUNDHEIT

Einleitung

i) Angaben zu den Eigenschaften des Mikroorganismus und entsprechender Organismen (Abschnitte 1, 2 und 3), auch aus Berichten über gesundheitliche und medizinische Themen, reichen möglicherweise für eine Entscheidung über die gesundheitliche Bedenklichkeit bzw. Unbedenklichkeit des Mikroorganismus (Infektiosität/Pathogenität/Toxizität) für den Menschen aus.

ii) Die Angaben müssen, zusammen mit den Angaben für eine oder mehrere den Mikroorganismus enthaltende Zubereitungen ausreichen, um die gesundheitlichen Risiken für Personen, welche die den betreffenden Mikroorganismus enthaltenden Pflanzenschutzmittel direkt und/oder indirekt handhaben und verwenden, und für Personen, die behandelte Erzeugnisse handhaben, sowie die Gefährdung des Menschen durch Rückstände oder Kontaminanten in Nahrung und Wasser bewerten zu können. Die vorgelegten Angaben müssen ferner ausreichen, um

— entscheiden zu können, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann,

— geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für die Genehmigung festzulegen,

— die auf Verpackungen (Behältnisse) zu verwendenden Gefahrenhinweise und Sicherheitsanweisungen (sobald sie festgelegt sind) zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt festzulegen,

▼B

— geeignete Erste-Hilfe-Maßnahmen sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen festzulegen, die im Falle der Infektion oder sonstigen Schädigung von Menschen vorzunehmen sind.

iii) Jede Wirkung, die im Rahmen von Untersuchungen festgestellt wurde, ist anzugeben. Eventuell müssen auch Untersuchungen durchgeführt werden, um den wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus feststellen und die Bedeutung der Wirkung bewerten zu können.

iv) Bei allen Untersuchungen ist die tatsächlich erreichte Dosis in koloniebildenden Einheiten (*colony forming units*) je kg Körpergewicht (cfu/kg) bzw. in anderen geeigneten Einheiten anzugeben.

v) Der Mikroorganismus ist in einem stufenweisen Verfahren zu bewerten.

Die erste Stufe (Stufe I) umfasst Basisangaben und Basisuntersuchungen, die bei allen Mikroorganismen durchzuführen sind. Das jeweilige Testprogramm wird auf der Grundlage von Expertenwissen auf Fallbasis festgelegt. In der Regel wird verlangt, dass aktuelle Daten aus konventionellen toxikologischen und/oder pathologischen Experimenten mit Versuchstieren vorgelegt werden, es sei denn, der Antragsteller kann anhand früherer Informationen nachweisen, dass sich der betreffende Mikroorganismus unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen nicht nachteilig auf die Gesundheit von Mensch und Tier auswirkt. Bis auf internationaler Ebene spezifische Leitlinien anerkannt sind, sind die erforderlichen Informationen nach den bisher existierenden Testleitlinien (z. B. USEPA-OPPTS-Leitlinien) zu erarbeiten.

Untersuchungen in Stufe II sind immer dann durchzuführen, wenn aus den Tests der Stufe I eine gesundheitliche Schädigung hervorgeht. In welcher Form diese Untersuchungen erfolgen, hängt von den in Stufe I festgestellten Auswirkungen ab. Vor der Durchführung solcher Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

STUFE I

5.1. **Basisangaben**

Es sind Basisangaben über das Potenzial des Mikroorganismus vorzulegen, schädigende Effekte hervorzurufen, wie die Fähigkeit zur Besiedlung, Schädigung und Bildung von Toxinen und anderen relevanten Metaboliten.

5.1.1. *Medizinische Daten*

Soweit verfügbar und unbeschadet des Artikels 10 der Richtlinie 98/24/EG des Rates sind praxisbezogene Daten und Angaben, die zum Erkennen von Vergiftungssymptomen von Belang sind, sowie Daten und Angaben über die Wirksamkeit der Erste-Hilfe- und therapeutischen Maßnahmen zu übermitteln. Soweit von Belang, ist auch die Wirksamkeit potenzieller Antagonisten zu untersuchen und mitzuteilen, und gegebenenfalls sind Methoden zur Abtötung bzw. Inaktivierung des Mikroorganismus anzugeben (siehe Nummer 3.8).

Daten und Angaben über die Auswirkungen der Exposition von Menschen sind, soweit sie von verlässlicher Qualität und verfügbar sind, besonders nützlich, um die Validität von Extrapolationen und Schlussfolgerungen in Bezug auf Zielorgane, Virulenz und die Umkehrbarkeit von Schadwirkungen bestätigen zu können. Solche Daten können nach zufälliger oder beruflich bedingter Exposition ermittelt werden.

5.1.2. *Ärztliche Überwachung des Personals in den Herstellungsbetrieben*

Es sind alle vorliegenden Berichte über Programme zur gesundheitlichen Überwachung des Betriebspersonals sowie genaue Angaben zum Programmkonzept und zur Gefährdung des Personals durch den Mikroorganismus (Exposition) vorzulegen. Diese Berichte sollten nach

▼B

Möglichkeit Daten über den Wirkungsmechanismus des Mikroorganismus und, soweit verfügbar, über Personen enthalten, die bei der Herstellung oder infolge der Anwendung des Mikroorganismus exponiert sind (z. B. im Rahmen von Wirksamkeitsprüfungen).

Besonders anfällige Personen, z. B. Menschen mit Krankheitsgeschichte, Arzneimittelabhängigkeit oder Immunschwäche sowie Schwangere oder stillende Mütter sind dabei besonders zu berücksichtigen.

5.1.3. *Gegebenenfalls erforderliche Angaben zur Sensibilisierung/Allergenität*

Es sind alle verfügbaren Angaben über eine vorliegende Sensibilität und Überempfindlichkeit von Personal in Herstellungsbetrieben, von landwirtschaftlichen Arbeitskräften, Forschungspersonal und anderen dem Mikroorganismus ausgesetzten Personen vorzulegen, gegebenenfalls mit Einzelheiten über eine etwaige Hypersensibilität und chronische Überempfindlichkeit. Häufigkeit, Ausmaß und Dauer der Exposition, die festgestellten Symptome sowie andere maßgebliche klinische Befunde sind im Einzelnen zu beschreiben Ferner ist mitzuteilen, ob Arbeiter einem Allergietest unterzogen oder zu allergischen Symptomen befragt wurden.

5.1.4. *Direkte Beobachtungen, z. B. klinische Fälle*

Vorliegende Berichte (über klinische Fälle) aus der offen zugänglichen Literatur über den Mikroorganismus oder eng mit ihm verwandte Mitglieder der taxonomischen Gruppe, sei es aus der Fachpresse oder amtlichen Berichten, sind zusammen mit Berichten über etwaige Folgeuntersuchungen einzureichen. Diese Berichte sind besonders nützlich und müssen Art, Ausmaß und Dauer der Exposition, die klinischen Symptome, die Erste-Hilfe- und die therapeutischen Maßnahmen und alle durchgeführten Messungen und Beobachtungen im Einzelnen beschreiben. Zusammenfassungen und Kurzberichte sind nur begrenzt von Nutzen.

Soweit Untersuchungen am Tier durchgeführt werden, können Berichte über klinische Fälle besonders nützlich sein, um die Stichhaltigkeit der Übertragung von Tierdaten auf den Menschen zu bestätigen und unerwartete, speziell für den Menschen schädliche Auswirkungen festzustellen.

5.2. **Basisuntersuchungen**

Um die erzielten Ergebnisse richtig interpretieren zu können, ist es von höchster Bedeutung, dass die vorgeschlagenen Testmethoden, was die Empfindlichkeit der Art, den Verabreichungsweg usw. anbelangt, zuverlässig und auch aus biologischer und toxikologischer Sicht relevant sind. Die Art der Verabreichung des Testorganismus hängt von den Hauptexpositionswegen für Menschen ab.

Um mittel- und langfristige Wirkungen nach akuter, subakuter bzw. halbchronischer Mikroorganismusexposition bewerten zu können, ist es notwendig, die in den OECD-Leitlinien beschriebenen Optionen, nämlich die betreffenden Studien um eine Genesungsperiode (nach der umfassende makroskopische und mikroskopische pathologische Untersuchungen durchgeführt werden müssen, einschließlich Ermittlung von Mikroorganismen in Geweben und Organen) zu verlängern, zu verwenden. Dies erleichtert die Interpretation bestimmter Auswirkungen und ermöglicht die Erkennung von Infektiosität und/oder Pathogenität, was wiederum die Entscheidungsfindung hinsichtlich anderer Fragen erleichtert, beispielsweise ob langfristige Untersuchungen (Kanzerogenität usw., siehe Nummer 5.3) notwenig sind und ob Rückstandsuntersuchungen durchzuführen sind oder nicht (siehe Nummer 6.2).

▼B

5.2.1. *Sensibilisierung* ([1])

Testzweck

Der Test soll ausreichend Angaben liefern, damit das Sensibilisierungspotenzial des Mikroorganismus bei Inhalation und bei Hautexposition bewertet werden kann. Es ist ein Maximierungstest durchzuführen.

Fälle, in denen die Tests durchzuführen sind ([2])

Angaben zum Sensibilisierungspotenzial von Mikroorganismen müssen in jedem Fall mitgeteilt werden.

5.2.2. *Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität*

Die vorzulegenden und zu bewertenden Untersuchungen, Daten und Angaben müssen ausreichen, damit die Auswirkungen einer einmaligen Exposition gegenüber dem Mikroorganismus identifiziert werden können, insbesondere müssen sie es ermöglichen, Folgendes zu bestimmen oder anzugeben:

— Toxizität, Pathogenität und Infektiosität des Mikroorganismus,

— zeitlicher Verlauf und Merkmale der Auswirkungen mit genauen Angaben über Verhaltensänderungen und mögliche makroskopisch-pathologische Befunde nach dem Tod,

— Art der toxischen Wirkung (soweit möglich),

— relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen und

— Werte von Blutanalysen, die während der gesamten Dauer der Untersuchungen durchgeführt werden, um die Elimination des Mikroorganismus zu bewerten.

Akut toxische/pathogene Auswirkungen können mit einer Infektiosität und/oder längerfristigeren Auswirkungen einhergehen, die sich nicht sofort feststellen lassen. Zur Überprüfung des Gesundheitszustands muss bei Versuchssäugetieren daher die Möglichkeit der Infizierung durch orale Aufnahme, Inhalation und intraperitoneale/subkutane Injektion untersucht werden.

Bei den Untersuchungen auf akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität muss geprüft werden, inwieweit der Mikroorganismus und/oder das aktive Toxin aus den für die mikrobiologische Untersuchung relevanten Organen (z. B. Leber, Nieren, Milz, Lunge, Hirn, Blut und Verabreichungsstelle) eliminiert wurden.

Die Befunde müssen wissenschaftlich fundiert sein und können eine Auszählung des Mikroorganismus in allen empfindlichen Geweben (z. B. Geweben mit Läsionen) und in den Hauptorganen enthalten, d. h. in Nieren, Hirn, Leber, Lunge, Milz, Blase, Blut, Lymphknoten, Magen-Darm-Trakt, Thymusdrüse und in Läsionen an der Inokulationsstelle bei toten oder sterbenden Tieren, während der Testphase und bei der endgültigen Tötung.

Angaben, die beim Testen auf akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität erarbeitet wurden, sind besonders wertvoll für die Bewertung von Gefahren, die in Unfallsituationen auftreten können, und der Risiken für die Verbraucher infolge der Exposition gegenüber etwaigen Rückständen.

([1]) Die gängigen Methoden zum Testen auf Hautsensibilisierung sind für Mikroorganismen ungeeignet. Die Sensibilisierung durch Inhalation von Mikroorganismen ist zwar mit Wahrscheinlichkeit problematischer als die Hautexposition, doch liegen bisher keine anerkannten Testmethoden vor. Die Entwicklung einer verlässlichen Testmethode ist daher von großer Bedeutung. Bis eine solche verfügbar ist, sollten alle Mikroorganismen als potenzielle Sensibilisatoren angesehen werden. So werden auch immunschwache und andere empfindliche Personen (z. B. Schwangere, Neugeborene und ältere Menschen) berücksichtigt.

([2]) Da keine geeigneten Testmethoden vorliegen, werden alle Mikroorganismen als potenziell sensibilisierend ausgewiesen, es sei denn, der Antragsteller möchte mit entsprechendem Datenmaterial nachweisen, dass der betreffende Mikroorganismus keine sensibilisierenden Eigenschaften besitzt. Die Vorlage von Datenmaterial ist daher vorläufig nicht verbindlich.

▼B

5.2.2.1. Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei oraler Aufnahme

Fälle, in denen die Tests durchzuführen sind

Die akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität des Mikroorganismus bei oraler Aufnahme ist in jedem Fall anzugeben.

5.2.2.2. Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei Inhalation

Fälle, in denen die Tests durchzuführen sind

Die akute Toxizität ([1]), Pathogenität und Infektiosität des Mikroorganismus bei Inhalation ist in jedem Fall anzugeben.

5.2.2.3. Intraperitoneale/subkutane Einzeldosis

Der Intraperitoneal-/Subkutantest gilt als hochempfindliches Verfahren zum Nachweis insbesondere der Infektiosität.

Fälle, in denen der Test durchzuführen ist

Die Intraperitonealinjektion ist in jedem Fall bei allen Mikroorganismen erforderlich; Experten können jedoch darüber entscheiden, ob eine Subkutaninjektion der Intraperitonealinjektion nicht vorzuziehen ist, wenn die für Wachstum und Vermehrung erforderliche Höchsttemperatur unter 37 °C liegt.

5.2.3. *Gentoxizität*

Fälle, in denen die Tests durchzuführen sind

Produziert der Mikroorganismus Exotoxine im Sinne von Nummer 2.8, so sind auch diese Toxine sowie alle anderen relevanten Metaboliten im Nährmedium auf Gentoxizität zu testen. Diese Tests sind wenn möglich anhand der gereinigten Chemikalie durchzuführen.

Ergeben die Basisuntersuchungen keine Bildung toxischer Metabolite, so ist in Betracht zu ziehen, die Untersuchungen — je nach Expertenbewertung der Relevanz und Validität der Basisdaten — am Mikroorganismus selbst vorzunehmen. Im Falle eines Virus muss das Risiko einer Insertionsmutagenese in Säugetierzellen bzw. das Risiko der Kanzerogenität erörtert werden.

Testzweck

Diese Untersuchungen sind hilfreich zur

— Abschätzung des gentoxischen Potenzials,

— Früherkennung gentoxischer Kanzerogene,

— Erklärung des Wirkungsmechanismus bestimmter Kanzerogene.

Das Konzept sollte genügend Spielraum und, je nachdem, wie die Befunde in den einzelnen Stadien ausfallen, die Möglichkeit vorsehen, dass weitere Tests durchgeführt werden.

([1]) Anstelle der Inhalationsuntersuchung kann eine intratracheale Untersuchung durchgeführt werden.

▼B

Testbedingungen([1])

Die Gentoxizität zellulärer Mikroorganismen wird, wann immer möglich, nach Aufschluss der Zellen untersucht. Die Wahl der Methode für die Probenvorbereitung ist zu begründen.

Die Gentoxizität von Viren ist an infektiösen Isolaten zu untersuchen.

5.2.3.1. In-vitro-Untersuchungen

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Befunde von In-vitro-Mutagenitätstests (bakterielle Untersuchung auf Genmutation, Klastogenitätstest an Säugetieren und Genmutationstest an Säugetierzellen) sind mitzuteilen.

5.2.4. *Zellkulturuntersuchungen*

Angaben dieser Art sind für sich intrazellulär replizierende Mikroorganismen (Viren, Viroide oder spezifische Bakterien und Protozoen) mitzuteilen, es sei denn, aus den gemäß den Abschnitten 1, 2 und 3 mitgeteilten Angaben geht eindeutig hervor, dass der Mikroorganismus in warmblütigen Organismen nicht repliziert. Zellkulturuntersuchungen sind an Zell- oder Gewebekulturen verschiedener menschlicher Organe durchzuführen, die entsprechend den nach der Infizierung absehbaren Zielorganen ausgewählt werden können. Sind keine Zell- oder Gewebekulturen spezifischer menschlicher Organe verfügbar, so können Zell- oder Gewebekulturen anderer Säuger verwendet werden. Bei Viren ist die Fähigkeit zur Interaktion mit dem menschlichen Genom ein Hauptgesichtspunkt.

5.2.5. *Angaben zur Kurzzeittoxizität und -pathogenität*

Zweck der Untersuchungen

Untersuchungen zur Kurzzeittoxizität müssen Aufschluss über die Mikroorganismusmenge geben, die unter Testbedingungen ohne toxische Wirkung toleriert werden kann. Solche Untersuchungen geben Aufschluss über die Risiken für Personen, die mit mikroorganismushaltigen Zubereitungen umgehen und sie verwenden. Untersuchungen auf Kurzzeittoxizität lassen insbesondere etwaige kumulative Wirkungen des Mikroorganismus und die Risiken für stark exponierte Arbeitskräfte erkennen. Sie vermitteln außerdem Erkenntnisse, die zur Konzipierung von Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Nutzen sind.

Die vorzulegenden und zu bewertenden Untersuchungen, Daten und Informationen müssen ausreichen, damit die Auswirkungen einer wiederholten Exposition gegenüber dem Mikroorganismus identifiziert werden können; insbesondere müssen sie es ermöglichen, Folgendes zu bestimmen oder anzugeben:

— den Zusammenhang zwischen Dosis und Schadwirkung,

— die Toxizität des Mikroorganismus, erforderlichenfalls auch die Toxindosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (NOAEL);

— gegebenenfalls die Zielorgane,

— den zeitlichen Verlauf und die Merkmale der Auswirkungen mit genauen Angaben über Verhaltensänderungen und mögliche makroskopisch-pathologische Befunde nach dem Tod,

— spezifische toxische Wirkungen und pathologische Veränderungen,

— gegebenenfalls Persistenz und Reversibilität bestimmter toxischer Wirkungen nach Einstellung der Verabreichung,

([1]) Da die derzeitigen Testmethoden zur Anwendung an löslichen Chemikalien konzipiert sind, müssen Methoden entwickelt werden, die auch für Mikroorganismen geeignet sind.

▼B

— soweit möglich, die Art der toxischen Wirkung und

— die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

Im Rahmen der Untersuchungen der Kurzzeittoxizität muss abgeschätzt werden, inwieweit der Mikroorganismus aus den Hauptorganen eliminiert wurde.

Auch die Pathogenitäts- und Infektiositätsendpunkte sind zu ermitteln.

Fälle, in denen die Untersuchungen durchzuführen sind

Die Kurzzeittoxizität (mindestens 28 Tage) des Mikroorganismus ist in jedem Fall anzugeben.

Die Wahl der Versuchstierart ist zu begründen. Die Untersuchungsdauer richtet sich nach den Daten über die akute Toxizität und die Elimination des Mikroorganismus.

Die Entscheidung über den bevorzugten Verabreichungsweg muss sich auf Expertenwissen stützen.

5.2.5.1. Gesundheitliche Auswirkungen bei wiederholter Inhalation

Angaben über die gesundheitlichen Auswirkungen bei wiederholter Inhalation werden insbesondere zur Bewertung des Risikos am Arbeitsplatz für erforderlich gehalten. Eine wiederholte Exposition könnte die Eliminationskapazität (z. B. die Resistenz) des Wirtes (Menschen) beeinflussen. Darüber hinaus muss im Interesse einer angemessenen Risikobewertung auch die Toxizität nach wiederholter Kontaminanten-, Nährmedium-, Beistoff- und Mikroorganismusexposition geprüft werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass die Beistoffe des Pflanzenschutzmittels die Toxizität und Infektiosität eines Mikroorganismus beeinflussen können.

Fälle, in denen die Angaben erforderlich sind

Angaben zur Kurzzeitinfektiosität, -pathogenität und -toxizität (Inhalationsweg) eines Mikroorganismus sind in jedem Falle vorzulegen, es sei denn, die bereits vorliegenden Angaben reichen zur Bewertung der Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit aus. Dies kann der Fall sein, wenn erwiesen ist, dass das Testmaterial keine inhalierbaren Bestandteile besitzt und/oder wenn eine wiederholte Exposition nicht zu erwarten ist.

5.2.6. *Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, ärztliche Behandlung*

Die Erste-Hilfe-Maßnahmen, die im Falle einer Infektion und bei einer Augenentzündung anzuwenden sind, müssen in jedem Fall angegeben werden.

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Falle oraler Aufnahme oder bei Augen- und Hautkontaminierung anzuwenden sind, sind ausführlich zu beschreiben. Soweit existent und verfügbar, sind praxisbezogene, ansonsten theoretische Angaben über die Wirksamkeit alternativer Behandlungsmethoden zu machen, soweit sie von Belang sind.

Es müssen Angaben zur Antibiotikaresistenz gemacht werden.

(ENDE DER STUFE I)

▼B

STUFE II

5.3. **Spezifische Toxizitäts-, Pathogenitäts- und Infektiositätsuntersuchungen**

Zur Abklärung schädlicher Auswirkungen auf den Menschen können in bestimmten Fällen zusätzliche Untersuchungen erforderlich werden.

Insbesondere wenn aus Befunden früherer Untersuchungen hervorgeht, dass der Mikroorganismus langfristige gesundheitliche Schäden hervorrufen kann, sind Untersuchungen auf chronische Toxizität, Pathogenität und Infektiosität, auf Kanzerogenität und reproduktive Toxizität erforderlich. Soweit Toxine gebildet werden, müssen auch kinetische Untersuchungen durchgeführt werden.

Die erforderlichen Untersuchungen sind je nach Untersuchungsparameter und Untersuchungszielen fallweise zu konzipieren. Vor der Durchführung solcher Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

5.4. **In-vivo-Untersuchungen an somatischen Zellen**

Fälle, in denen die Untersuchungen erforderlich sind

Fallen die In-vitro-Untersuchungen insgesamt negativ aus, so sind bei den weiteren Untersuchungen andere maßgebliche Informationen zu berücksichtigen. Die Untersuchung kann in vivo oder in vitro anhand eines anderen als dem/den zuvor verwendeten Metabolismussystem/en durchgeführt werden.

Fällt der zytogenetische In-vitro-Test positiv aus, so müssen somatische Zellen in vivo untersucht werden (Metaphasenanalyse von Nagerknochenmark oder Mikrokerntest bei Nagern).

Fällt einer der In-vitro-Genmutationstests positiv aus, so muss zur Feststellung einer unplanmäßigen DNS-Synthese ein In-vivo-Test oder ein Fellfleckentest an der Maus durchgeführt werden.

5.5. **Gentoxizität — In-vivo-Untersuchungen an Keimzellen**

Zweck der Untersuchungen und Testbedingungen

Siehe Teil A Nummer 5.4.

Fälle, in denen die Untersuchungen erforderlich sind

Fällt der Befund einer In-vivo-Untersuchung an somatischen Zellen positiv aus, so kann ein In-vivo-Test auf Keimzellschädigung gerechtfertigt sein. Über die Notwendigkeit der Durchführung dieser Tests ist unter Berücksichtigung anderer maßgeblicher Daten — auch über die Verwendung und die zu erwartende Exposition — auf Fallbasis zu entscheiden. Nach geeigneten Testmethoden (z. B. Dominant-Letal-Test zum Nachweis dominanter Letalmutationen) sollten die Interaktion mit DNS und das Potenzial zu Erbgutveränderungen untersucht und nach Möglichkeit quantifiziert werden. Aufgrund der Komplexität der Untersuchung muss die Durchführung einer quantitativen Analyse besonders begründet sein.

(ENDE DER STUFE II)

5.6. **Zusammenfassung von Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei Säugetieren und allgemeine Bewertung**

Es ist eine Zusammenfassung aller unter den Nummern 5.1 bis 5.5 vorgelegten Daten und Informationen, einschließlich einer auf den jeweils relevanten Bewertungs- und Entscheidungskriterien und -leitlinien basierenden ausführlichen und kritischen Bewertung dieser Daten vorzulegen, wobei insbesondere auf die bestehenden oder zu befürchtenden Risiken für Mensch und Tier sowie auf Umfang, Qualität und Verlässlichkeit der Datenbasis einzugehen ist.

▼B

Es ist zu erläutern, ob die Exposition von Tieren und Menschen irgendeinen Einfluss auf Impfungen und serologische Überwachungen hat.

6. RÜCKSTÄNDE IN ODER AUF BEHANDELTEN ERZEUGNISSEN, LEBENSMITTELN UND FUTTERMITTELN

Einleitung

i) Die vorgelegten Angaben müssen zusammen mit den Angaben über eine oder mehrere den Mikroorganismus enthaltende Zubereitungen ausreichen, damit das gesundheitliche Risiko für Mensch und/oder Tier, das von der Exposition gegenüber dem Mikroorganismus sowie seinen Rückständen und Metaboliten (Toxine), die in oder auf Pflanzen und Pflanzenerzeugnissen zurückbleiben, ausgeht, bewertet werden kann.

ii) Die vorgelegten Angaben müssen ferner ausreichen, um

— zu entscheiden, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann,

— geeignete Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich einer Genehmigung zu nennen,

— gegebenenfalls Rückstandshöchstmengen, Wartezeiten vor der Ernte zum Schutz des Verbrauchers sowie Wiederbetretungsfristen zum Schutz der Personen, die mit behandelten Kulturen und Produkten umgehen, festzusetzen.

iii) Zur Bewertung des von Rückständen ausgehenden Risikos sind experimentelle Daten über das Ausmaß der Exposition möglicherweise nicht erforderlich, wenn nachgewiesen werden kann, dass der Mikroorganismus und seine Metaboliten in den bei der genehmigten Anwendung möglichen Konzentrationen für den Menschen nicht gesundheitsgefährdend sind. Dieser Nachweis kann auf offen zugänglicher Literatur, auf praktischen Erfahrungen und auf Informationen, die gemäß den Abschnitten 1, 2 und 3 und 5 vorgelegt wurden, basieren.

6.1. **Persistenz und Wahrscheinlichkeit der Vermehrung in oder auf Kulturpflanzen, Nahrungsmitteln und Futtermitteln**

Die Persistenz/Konkurrenzfähigkeit des Mikroorganismus und relevanter sekundärer Metaboliten (insbesondere Toxine) in oder auf Kulturpflanzen unter den während und nach der vorgesehenen Anwendung vorherrschenden Umweltbedingungen ist unter Berücksichtigung insbesondere der Angaben gemäß Abschnitt 2 abzuschätzen und zu begründen.

Ferner muss aus dem Antrag hervorgehen, inwieweit und mit welcher Begründung davon ausgegangen wird, dass der Mikroorganismus in oder auf der Pflanze oder dem Pflanzenerzeugnis oder während der Verarbeitung von Roherzeugnissen vermehrungsfähig bzw. nicht vermehrungsfähig ist.

6.2. **Weitere Angaben**

Aufgrund des Verzehrs behandelter Nahrungsmittel können Verbraucher über längere Zeit Mikroorganismen ausgesetzt sein; mögliche Auswirkungen auf den Verbraucher müssen daher von Untersuchungen auf chronische bzw. halbchronische Toxizität abgeleitet werden, so dass toxikologische Endpunkte für das Risikomanagement festgesetzt werden können, z. B. der ADI.

6.2.1. *Nicht lebensfähige Rückstände*

Ein Mikroorganismus gilt als nicht lebensfähig, wenn er replikationsunfähig ist bzw. kein Genmaterial übertragen kann.

▼B

Wurde gemäß den Nummern 2.4 und 2.5 festgestellt, dass der Mikroorganismus oder erzeugte Metaboliten (insbesondere Toxine) in relevanten Mengen persistieren, so müssen — wenn damit zu rechnen ist, dass der Mikroorganismus und/oder seine Toxine in oder auf den behandelten Nahrungs- oder Futtermitteln in höheren Konzentrationen vorkommen als unter natürlichen Bedingungen oder in einer anderen phänotypischen Situation — umfassende experimentelle Rückstandsdaten gemäß Teil A Abschnitt 6 dieses Anhangs erarbeitet und mitgeteilt werden.

Im Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 muss sich die Schlussfolgerung über die Differenz zwischen natürlich vorkommenden Konzentrationen und einer erhöhten Konzentration infolge der Behandlung mit dem Mikroorganismus auf experimentell erarbeitete Daten stützen; sie sollte nicht das Ergebnis von Extrapolationen oder Modellrechnungen sein.

Vor der Durchführung solcher Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

6.2.2. *Lebensfähige Rückstände*

Lassen die gemäß Nummer 6.1 mitgeteilten Angaben darauf schließen, dass Mikroorganismen in relevanten Mengen in oder auf behandelten Erzeugnissen, Nahrungs- oder Futtermitteln persistieren, so müssen etwaige Auswirkungen auf Mensch und/oder Tier untersucht werden, es sei denn, es kann gemäß Abschnitt 5 belegt werden, dass der Mikroorganismus und seine Metaboliten und/oder Abbauprodukte in den Konzentrationen und in der Art, wie sie bei genehmigter Anwendung auftreten können, für den Menschen nicht gesundheitsgefährdend sind.

Im Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 muss sich die Schlussfolgerung über die Differenz zwischen natürlich vorkommenden Konzentrationen und einer erhöhten Konzentration infolge der Behandlung mit dem Mikroorganismus auf experimentell erarbeitete Daten stützen; sie sollte nicht das Ergebnis von Extrapolationen oder Modellrechnungen sein.

Die Persistenz lebensfähiger Rückstände erfordert besondere Aufmerksamkeit, wenn nach Maßgabe der Nummern 2.3 und 2.5 oder des Abschnitts 5 eine Infektiosität oder Pathogenität bei Säugetieren festgestellt wurde und/oder wenn andere Informationen darauf schließen lassen, dass Verbraucher und/oder Anwender gefährdet sind. In diesem Fall können die zuständigen Behörden Untersuchungen im Sinne von Teil A veranlassen.

Vor der Durchführung solcher Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

6.3. **Zusammenfassung und Bewertung des Rückstandsverhaltens aufgrund der gemäß den Nummern 6.1 und 6.2 vorgelegten Daten**

7. VERBLEIB UND VERHALTEN IN DER UMWELT

Einleitung

i) Angaben über Ursprung, Eigenschaften und Überleben des Mikroorganismus und seiner verbleibenden Metaboliten sowie über seine vorgesehene Verwendung bilden die Grundlage für die Bewertung seines Verbleibs und Verhaltens in der Umwelt.

In der Regel sind experimentelle Daten erforderlich, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass Verbleib und Verhalten des Mikroorganismus in der Umwelt auch anhand der bereits vorliegenden Angaben bewertet werden können. Dieser Nachweis kann auf offen zugängliche Literatur, auf praktische Erfahrungen und auf Informationen gestützt werden, die gemäß den Abschnitten 1 bis 6 vorgelegt wurden. Die Funktion des Mikroorganismus in Umweltprozessen ist dabei von besonderem Interesse.

ii) Die mitgeteilten Angaben müssen, zusammen mit anderen maßgeblichen Informationen und insbesondere Angaben über eine oder mehrere mikroorganismushaltige Zubereitungen, ausreichen, damit Verbleib und Verhalten des Mikroorganismus und seiner Rückstände und Toxine, soweit sie für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt von Belang sind, bewertet werden können.

▼B

iii) Die Angaben müssen insbesondere ausreichen, um

— zu entscheiden, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann,

— geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für die Genehmigung festzulegen,

— die auf Verpackungen (Behältnissen) anzugebenden Piktogramme (sobald sie festgelegt wurden) und Signalwörter sowie die entsprechenden Gefahrenhinweise und Sicherheitshinweise zum Schutz der Umwelt festzulegen,

— Verteilung, Verbleib und Verhalten des Mikroorganismus und seiner Metaboliten in der Umwelt sowie die entsprechenden Zeitspannen abzusehen,

— Maßnahmen festzulegen, um die Kontaminierung der Umwelt und die Auswirkungen auf Nichtziel-Arten möglichst gering zu halten.

iv) Etwaige relevante Metaboliten (d. h. Metaboliten, die für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt bedenklich sind), die vom Testorganismus unter maßgeblichen Umweltbedingungen gebildet werden, müssen charakterisiert werden. Sind relevante Metaboliten im Mikroorganismus vorhanden oder von ihm gebildet worden, so können Angaben im Sinne von Teil A Abschnitt 7 dieses Anhangs erforderlich werden, wenn die Gesamtheit der folgenden Bedingungen gegeben ist:

— der relevante Metabolit ist außerhalb des Mikroorganismus stabil (vgl. Nummer 2.8), und

— der relevante Metabolit ist unabhängig vom Mikroorganismus toxisch wirksam, und

— der relevante Metabolit tritt in der Umwelt voraussichtlich in wesentlich höheren Konzentrationen auf als unter natürlichen Bedingungen.

v) Verfügbare Informationen zur Verwandtschaft mit natürlich vorkommenden Wildtypen sind zu berücksichtigen.

vi) Vor der Durchführung der nachstehend vorgesehenen Untersuchungen hat der Antragsteller in Bezug auf Notwendigkeit und Art der Untersuchungen die Zustimmung der zuständigen Behörden einzuholen. Angaben, die nach Maßgabe anderer Abschnitte gemacht werden, sind ebenfalls zu berücksichtigen.

7.1. **Persistenz und Vermehrung**

Gegebenenfalls sind geeignete Angaben zur Persistenz und Vermehrung des Mikroorganismus in allen Umweltkompartimenten zu machen, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass mit einer Exposition des jeweiligen Umweltkompartiments nicht zu rechnen ist. In diesem Zusammenhang besonders zu berücksichtigen sind

— die Konkurrenzfähigkeit unter den während und nach der vorgesehenen Anwendung vorherrschenden Umweltbedingungen und

— die Populationsdynamik bei saisonalen oder regionalen Klimaextremen (insbesondere heiße Sommer, kalte Winter und Niederschläge) sowie die nach der vorgesehenen Anwendung praktizierten landwirtschaftlichen Methoden.

▼B

Es ist abzuschätzen, in welcher Menge der betreffende Mikroorganismus während einer bestimmten Zeitspanne nach Anwendung des Mittels unter den vorgeschlagenen Bedingungen vorhanden ist.

7.1.1. *Boden*

Es sind Angaben zur Lebensfähigkeit/Populationsdynamik in verschiedenen kultivierten und nicht kultivierten Böden zu machen, die repräsentativ sind für die typischen Böden in den verschiedenen Regionen der EU, in denen der Mikroorganismus angewendet wird oder werden soll. Die Bestimmungen über die Wahl des Bodens und die Entnahme von Bodenproben und ihrer Handhabung im Sinne der Einleitung von Teil A Nummer 7.1 müssen eingehalten werden. Soll der Testorganismus in Verbindung mit anderen Medien — z. B. Steinwolle — verwendet werden, so ist dieses Medium in das Testspektrum einzubeziehen.

7.1.2. *Wasser*

Es sind Angaben zur Lebensfähigkeit/Populationsdynamik in natürlichen Sediment-/Wassersystemen sowohl unter dunklen als auch unter hellen Bedingungen zu machen.

7.1.3. *Luft*

Wird befürchtet, dass Anwender, Arbeiter oder umstehende Personen besonders exponiert sind, so können Angaben zur Mikroorganismuskonzentration in der Luft notwendig werden.

7.2. **Mobilität**

Die mögliche Ausbreitung des Mikroorganismus und seiner Abbauprodukte in relevanten Umweltkompartimenten ist zu bewerten, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass mit einer Exposition des jeweiligen Umweltkompartiments nicht zu rechnen ist. In diesem Zusammenhang sind besonders der vorgesehene Anwendungsbereich (z. B. Feld oder Gewächshaus, Ausbringung auf Böden oder Kulturpflanzen), der Lebenszyklus, einschließlich des Auftretens von Vektoren, die Persistenz und die Fähigkeit des Organismus, auf benachbarte Lebensräume überzugreifen, von Interesse.

Die Ausbreitung, die Persistenz und die voraussichtliche Übertragungsreichweite erfordern besondere Berücksichtigung, wenn Toxizität, Infektiosität oder Pathogenität gemeldet wurden oder wenn etwaige andere Informationen darauf schließen lassen, dass Mensch, Tier oder Umwelt möglicherweise gefährdet sind. In diesem Falle können die zuständigen Behörden vergleichbare Untersuchungen, wie sie bereits in Teil A vorgesehen sind, veranlassen. Vor der Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

8. AUSWIRKUNGEN AUF NICHTZIEL-ORGANISMEN

Einleitung

i) Die Angaben zur Identität und den biologischen Eigenschaften sowie weitere Angaben nach Maßgabe der Abschnitte 1, 2, 3 und 7 sind für die Bewertung der Auswirkungen auf Nichtziel-Arten maßgeblich. Unter Abschnitt 7 über Verbleib und Verhalten in der Umwelt sowie Abschnitt 6 über Rückstände in Pflanzen können weitere nützliche Informationen gefunden werden, die, zusammen mit den Angaben über die Art der Zubereitung und ihre Anwendungsweise, Art und Ausmaß einer potenziellen Exposition definieren. Die gemäß Abschnitt 5 übermittelten Angaben dürften wichtige Informationen zu den Auswirkungen auf Säugetiere und die entsprechenden Wirkungsmechanismen vermitteln.

In der Regel sind experimentelle Daten erforderlich, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass die Auswirkungen auf Nichtziel-Organismen anhand der bereits vorliegenden Informationen bewertet werden können.

ii) Bei der Entscheidung über für die Untersuchung der Umweltauswirkungen geeignete Nichtziel-Organismen ist der Identität des Mikroorganismus (einschließlich Wirtsspezifität, Wirkungsweise und Ökologie des Organismus) Rechnung zu tragen, da

▼B

die Wahl der Testorganismen (beispielsweise zugunsten von eng mit dem Zielorganismus verwandten Organismen) die Kenntnis der Identität voraussetzt.

iii) Die übermittelten Angaben müssen, zusammen mit den Angaben zu einer oder mehreren den Mikroorganismus enthaltenden Zubereitungen, ausreichen, damit die Auswirkungen auf wahrscheinlich exponierte Nichtziel-Arten (Flora und Fauna) bewertet werden können, soweit diese für die Umwelt von Bedeutung sind. Die Auswirkungen können infolge einer einmaligen, verlängerten oder wiederholten Exposition eintreten sowie reversibel oder irreversibel sein.

iv) Insbesondere müssen die Angaben zum Mikroorganismus sowie die anderen maßgeblichen Informationen und die zu einer oder mehreren mikroorganismushaltigen Zubereitungen vorgelegten Angaben, ausreichen, um

— entscheiden zu können, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann;

— geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für die Genehmigung festzulegen;

— eine Bewertung der Kurz- und Langzeitrisiken für nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten, Populationen, Gesellschaften bzw. Prozesse zu ermöglichen;

— den Mikroorganismus als biologische Gefahr einzustufen;

— die zum Schutz der Nichtziel-Arten erforderlichen Vorkehrungen festzulegen;

— die auf Verpackungen (Behältnissen) anzugebenden Piktogramme (sobald sie festgelegt wurden) und Signalwörter sowie die entsprechenden Gefahrenhinweise und Sicherheitshinweise zum Schutz der Umwelt festzulegen.

v) Es sind alle potenziell schädlichen Auswirkungen anzugeben, die im Rahmen von routinemäßig durchgeführten Untersuchungen auf Umweltauswirkungen festgestellt werden. Ferner müssen, soweit dies von den zuständigen Behörden verlangt wird, zusätzliche Untersuchungen durchgeführt und deren Ergebnisse vorgelegt werden, soweit sie notwendig sind, um die wahrscheinlichen Wirkungsmechanismen zu erforschen und die Bedeutung dieser Auswirkungen zu bewerten. Alle vorliegenden biologischen Daten und Angaben, die für die Bewertung des ökologischen Profils des Mikroorganismus von Bedeutung sind, müssen ebenfalls vorgelegt werden.

vi) Bei allen Untersuchungen ist die tatsächlich erreichte Dosis in koloniebildenden Einheiten (cfu) je kg Körpergewicht und in anderen geeigneten Einheiten anzugeben.

vii) Es kann sich als erforderlich erweisen, relevante Metaboliten (insbesondere Toxine) getrennt zu untersuchen, wenn diese Produkte ein signifikantes Risiko für Nichtziel-Organismen darstellen und wenn ihre Auswirkungen nicht anhand der für den Mikroorganismus vorliegenden Ergebnisse bewertet werden können. Vor der Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller in Bezug auf die Notwendigkeit und Art der Untersuchungen die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen. Dabei sind die nach Maßgabe der Abschnitte 5, 6 und 7 mitgeteilten Angaben zu berücksichtigen.

▼B

viii) Um die Bedeutung der erzielten Testergebnisse leichter bewerten zu können, ist bei den verschiedenen Tests für die betreffende Art möglichst derselbe Stamm (nachweislich ein und desselben Ursprungs) zu verwenden.

ix) Die Tests sind obligatorisch, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass der Nichtziel-Organismus dem Mikroorganismus nicht ausgesetzt ist. Lässt sich nachweisen, dass der Mikroorganismus keine toxische Wirkung entwickelt zeigt bzw. für Wirbeltiere und Pflanzen weder pathogen noch infektiös ist, so braucht nur die Wirkung auf die betreffenden Nichtziel-Organismen untersucht zu werden.

8.1. **Auswirkungen auf Vögel**

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Vögel zu machen.

8.2. **Auswirkungen auf Wasserorganismen**

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Wasserorganismen zu machen.

8.2.1. *Auswirkungen auf Fische*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Fische zu machen.

8.2.2. *Auswirkungen auf wirbellose Süßwasserlebewesen*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf wirbellose Süßwasserlebewesen zu machen.

8.2.3. *Auswirkungen auf das Algenwachstum*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zu den Auswirkungen auf Wachstum, Wachstumsrate und Regenerationskapazität von Algen zu machen.

8.2.4. *Auswirkungen auf Pflanzen, ausgenommen Algen*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zu den Auswirkungen auf Pflanzen mit Ausnahme von Algen zu machen.

8.3. **Auswirkungen auf Bienen**

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Bienen zu machen.

8.4. **Auswirkungen auf Arthropoden, ausgenommen Bienen**

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Arthropoden mit Ausnahme von Bienen zu machen. Bei der Wahl der Testtierart sollte der potenziellen Verwendung der Pflanzenschutzmittel (z. B. Blatt- oder Bodenapplikation) Rechnung getragen werden.

▼B

Besonders zu berücksichtigen sind dabei Organismen, die für die biologische Schädlingsbekämpfung (biological control) eingesetzt werden, und Organismen, die für die integrierte Bekämpfung der Schadorganismen (integrated pest management) von Bedeutung sind.

8.5. **Auswirkungen auf Regenwürmer**

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Regenwürmer zu machen.

8.6. **Auswirkungen auf Nichtziel-Bodenmikroorganismen**

Es sind Angaben über die Auswirkungen auf relevante Nichtziel-Mikroorganismen und ihre Prädatoren (z. B. Protozoen bei bakteriellen Inokulaten) zu machen. Entscheidungen über die Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen müssen sich auf Expertenwissen stützen und den gemäß diesem oder anderen Abschnitten vorgelegten Angaben und insbesondere den Daten über die Spezifität des Mikroorganismus und die voraussichtliche Exposition Rechnung tragen. Auch die Ergebnisse von Wirksamkeitsprüfungen können in diesem Zusammenhang nützlich sein. Besonderes Augenmerk muss Organismen gelten, die im Rahmen des integrierten Pflanzenschutzes (integrated crop management) verwendet werden.

8.7. **Zusätzliche Untersuchungen**

Zusätzliche Untersuchungen können gezielte Untersuchungen zur akuten Toxizität bei weiteren Arten oder Prozessen (wie Abwassersystemen) oder höherstufige Untersuchungen, beispielsweise zur Untersuchung auf chronische oder subletale Toxizität sowie auf Reproduktionstoxizität, bei ausgewählten Nichtziel-Organismen umfassen.

Vor der Durchführung solcher Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

9. ZUSAMMENFASSUNG UND BEWERTUNG DER UMWELTAUSWIRKUNGEN

Es ist eine Zusammenfassung und Bewertung aller Daten zu den Umweltauswirkungen, einschließlich einer ausführlichen kritischen Prüfung dieser Daten nach einschlägigen Bewertungs- und Entscheidungskriterien und -leitlinien, vorzulegen, die den Leitlinien der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten für die formale Gestaltung entspricht. Darin sind bestehende oder zu befürchtende Risiken für die Umwelt und Nichtziel-Arten sowie Umfang, Qualität und Zuverlässigkeit der Datenbasis besonders zu berücksichtigen. Dabei sind insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen:

— Verteilung und Verbleib in der Umwelt und die entsprechenden Zeitspannen;

— Identifizierung von nicht zu den Zielgruppen gehörenden gefährdeten Arten und Populationen und Ausmaß ihrer potenziellen Exposition;

— Festlegung von Vorkehrungen, die zur Vermeidung oder Minimierung der Umweltkontamination und zum Schutz von Nichtziel-Arten erforderlich sind.